

УДК616.153.915:616.153.96:616.1
DOI: 10.36979/1694-500X-2024-24-9-66-74

РОЛЬ ЛИПОПРОТЕИНА (А) В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

З.Т. Раджапова, Т.М. Мураталиев, Ш.П. Аиуралиев

Аннотация. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности во всем мире. Липопротеин (а) Лп(а) представляет собой новый биомаркер в области липидологии и профилактической кардиологии. Несмотря на то, что во всем мире около 1,4 миллиарда человек имеют повышенную концентрацию липопротеина (а) более 50 мг/дл, его вклад в сердечно-сосудистый риск остается недооцененным. Известно, что липопротеин (а) является независимым фактором риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциирован с кальцинозом аортального клапана и прогрессированием аортального стеноза. В 2022 г. Европейское общество атеросклероза опубликовало новое консенсусное заявление в отношении оценки и лечения высоких уровней липопротеина (а). В Европейских и других международных руководствах существует соглашение о том, что уровни липопротеина (а) следует интерпретировать и лечить в связи с другими факторами сердечно-сосудистого риска. Это означает, что липопротеин (а) не следует измерять отдельно без проведения оценки общего сердечно-сосудистого риска или других сопутствующих заболеваний. В этом обзоре освещаются последние достижения в нашем понимании липопротеина (а) и обсуждаются стратегии лечения, рекомендованные профессиональными сообществами по сердечно-сосудистым заболеваниям, новые методы лечения снижения липопротеина (а) и будущие направления в нацеливании на липопротеин (а) для снижения сердечно-сосудистого риска. Измерение липопротеина (а) может улучшить стратификацию сердечно-сосудистого риска и может способствовать оптимизации мер по первичной и вторичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: липопротеин (а); измерение; сердечно-сосудистый риск; атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; лечение.

ЛИПОПРОТЕИНДИН (А) КЛИНИКАЛЫК ПРАКТИКАДАГЫ РОЛУ

З.Т. Раджапова, Т.М. Мураталиев, Ш.П. Аиуралиев

Аннотация. Жүрөк-кан тамыр оорулары дүйнө жүзү боюнча өлүмдүн негизги себеби болуп саналат. Липопротеин (а) – Лп (а) липидология жана профилактикалык кардиология тармагындагы жаңы биомаркер болуп саналат. Дүйнө жүзү боюнча болжол менен 1,4 миллиард адам Лп (а) концентрациясын 50 мг/длден жогору көтөрсө да, анын жүрөк-кан тамыр тобокелдигине кошкон салымы бааланбай калууда. Белгилүү болгондой, Лп (а) атеросклеротикалык жүрөк-кан тамыр ооруларынын өнүгүшү үчүн көз карандысыз тобокелдик фактору болуп саналат жана аорта клапанынын кальцификациясы жана аорта стенозунун прогресси менен байланышкан. 2022-жылы Европалык атеросклероз коому жогорку Лп(а) деңгээлине баа берүү жана дарылоо боюнча жаңы консенсус билдирүүсүн жарыялады. Европалык жана башка эл аралык колдонмолордо Лп(а) деңгээли башка жүрөк-кан тамыр тобокелдик факторлоруна карата чечмелениши жана каралышы керек деген макулдашуу бар. Бул Лп(а) жалпы жүрөк-кан тамыр тобокелдигин же башка кошумча ооруларды баалоосуз өзүнчө өлчөөгө болбойт дегенди билдирет. Бул карап чыгуу биздин Лп(а) түшүнүгүбүздөгү акыркы жетишкендиктерди баса белгилейт жана кесипкөй жүрөк-кан тамыр коомдору тарабынан сунушталган дарылоо стратегияларын, Лп(а) азайтуу үчүн жаңы дарылоо ыкмаларын жана жүрөк-кан тамыр ооруларын азайтуу үчүн Лп(а) келечектеги багыттарын талкуулайт. Лп(а) өлчөө жүрөк-кан тамыр тобокелдигин стратификациялоону жакшыртышы мүмкүн жана атеросклеротикалык жүрөк-кан тамыр ооруларынын алгачкы жана экинчилик алдын алуу боюнча чараларды оптималдаштырууга жардам берет.

Түйүндүү сөздөр: липопротеин (а); өлчөө; жүрөк-кан тамыр тобокелдиги; атеросклероздук жүрөк-кан тамыр оорулары; дарылоо.

ROLE OF LIPOPROTEIN (A) IN CLINICAL PRACTICE

Z.T. Radzhapova, T.M. Murataliev, Sh.P. Ashuraliev

Abstract. Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. Lipoprotein(a) – Lp(a) is a new biomarker in the field of lipidology and preventive cardiology. Although approximately 1.4 billion people worldwide have elevated Lp(a) concentrations greater than 50 mg/dL, its contribution to cardiovascular risk remains underestimated. It is known that Lp(a) is an independent risk factor for the development of atherosclerotic cardiovascular diseases and is associated with aortic valve calcification and progression of aortic stenosis. In 2022, the European Atherosclerosis Society published a new consensus statement on assessing and treating high Lp(a) levels. There is agreement in European and other international guidelines that Lp(a) levels should be interpreted and treated about other cardiovascular risk factors (CVR). This means that Lp(a) should not be measured in isolation without assessing overall CVR or other comorbidities. This review highlights recent advances in the understanding of Lp(a). It discusses treatment strategies recommended by professional CVD societies, new treatments for Lp(a) reduction, and future directions in targeting Lp(a) to reduce CVD. Lp(a) measurement may improve cardiovascular risk stratification and help optimize primary and secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases.

Keywords: lipoprotein (a); measurement; cardiovascular risk; atherosclerotic cardiovascular diseases; treatment.

Введение. Несмотря на достигнутые успехи в понимании и лечении атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), особенно в выявлении остаточных факторов риска до сих пор сердечно-сосудистые заболевания, в том числе АССЗ, остаются ведущей причиной смертности в Кыргызстане и во всем мире. Одним из таких факторов риска является повышение концентрации липопротеина (а) – Лп(а), который является независимым фактором риска развития АССЗ, а также кальцифицирующего порока аортального клапана [1].

Лп(а) представляет собой тип липопротеина, который содержит холестерин липопротеина низкой плотности (ХС ЛПНП). Примерно у 20–30 % людей наблюдается повышение уровня Лп(а), наблюдаются также различия в разных расовых группах. Исследования показывают, что афроамериканцы, как правило, демонстрируют более высокие средние значения Лп(а) по сравнению с белыми, китайцами и латиноамериканцами [1, 2].

В 2022 г. Европейское общество атеросклероза (ЕАС) опубликовало новое консенсусное заявление о Лп(а) при АССЗ и аортальном стенозе [1, 2]. В настоящее время имеются данные, особенно эпидемиологические и генетические, убедительно подтверждающие причинно-следственную связь высокого уровня Лп(а) с исходами АССЗ [2, 3] и стенозом аортального клапана [4]. Последние данные указывают на необходимость разработки новых методов лечения, нацеленных на мРНК, которые снижают уровень Лп(а) > 90 % [5, 6].

В консенсусном заявлении ЕАС 2022 г. подчеркивается, что измерение Лп(а) является важным элементом комплексной оценки риска АССЗ. Кроме того, отмечается, что у лиц с высокими или очень высокими концентрациями Лп(а) существенно недооценен глобальный риск. Консенсусное заявление обеспечивает клиническую основу для персонализации лечения высокого уровня Лп(а) для снижения риска АССЗ с помощью доступных в настоящее время методов лечения [1].

Кроме того, в связи со значимой ролью Лп(а) как в теоретическом, так и клиническом отношении, Лп(а) включен в Международную статистическую классификацию (МКБ-10). В 2018 г. аномальный уровень Лп(а) стал первым из лабораторных тестов, получив статус клинического диагноза [7], и включен в МКБ-10, коды: (E78.41 – повышенный уровень Лп(а); Z83.430 – семейный анамнез повышенного Лп(а)). Данное обстоятельство еще больше привлекает внимание врачей на своевременное выявление и терапии лиц с аномальными значениями Лп(а) с целью первичной и вторичной профилактики АССЗ.

Цель данной статьи – изложить краткий обзор по Лп(а) как фактора сердечно-сосудистого риска и наметить стратегии оценки и лечения высоких уровней Лп(а) в условиях реальной клинической практики врача. Статья основана на консенсусном заявлении Европейского общества атеросклероза [1, 2] о Лп(а) и последних достижениях в области изучения данного липопротеина.

Что такое липопротеин (а)? Липопротеин (а), сокращенно обозначаемый как Лп(а) и часто называемый липопротеином little a, был впервые идентифицирован в 1963 г. норвежцем Berg К.А. [8]. Лп(а) представляет собой частицу липопротеина низкой плотности (ЛПНП), содержащую молекулу аполипопротеина А (апоА), ковалентно связанную с аполипопротеином В-100 (апоВ) дисульфидной связью, в котором больше гликопротеина, аполипопротеин (а) и ковалентно связан с аполипопротеином В-100 дисульфидным мостиком [1].

Цепь апо(а) содержит пять богатых цистеином доменов, известных как «кринглы» [2]. Четвертый крингл гомологичен фибринсвязывающему домену плазминогена, белка плазмы, который при активации растворяет тромбы.

Формирование частицы Лп(а) происходит в клетках печени или в кровяном русле после присоединения белка апо(а) к ЛПНП. Распад частиц Лп(а), в отличие от других видов липопротеинов, происходит не в печени, а в почках. Период полураспада Лп(а) длиннее, чем у ЛПНП, и составляет 3,3 суток. Лп(а) удаляется из крови в виде отдельных единиц и может иметь печеночный, почечный или комбинированный механизм клиренса [9].

Абсолютная концентрация частиц Лп(а), а не размер изоформы апо(а), опосредует взаимосвязь между Лп(а) и риском АССЗ. Концентрация Лп(а) колеблется от $< 0,1$ мг/дл до > 300 мг/дл ($< 0,2$ – 750 нмоль/л) и преимущественно (> 90 %) определяется генетической изменчивостью. Уровни Лп(а) обычно достигаются примерно к 5 годам, но могут повышаться до достижения совершеннолетия [10, 11]. Генетические варианты, ассоциированные с повышенной концентрацией Лп(а), ассоциированы с повышенным риском развития АССЗ. В популяции около 20 % мужчин и женщин имеют уровень Лп(а) более 50 мг/дл [5].

Патогенность ЛПА. Следствием структурного сходства между апо(а) и плазминогеном, апо(а) может конкурентно ингибировать активацию плазминогена. Антифибринолитическая активность Лп(а) может объяснить его потенциальную роль как медиатора атеротромбогенеза. Кроме того, Лп(а) усиливает оксидативный

стресс, связанный с эндотелиальной дисфункцией [9].

Следует также отметить, что атерогенность Лп(а) может быть обусловлена наличием в его составе провоспалительных окисленных фосфолипидов, которые, по-видимому, ответственны за активацию моноцитов, адгезию к эндотелиальным клеткам и высвобождение провоспалительных цитокинов [12].

Кроме того, Лп(а) в силу своих структурных особенностей Лп(а) может быть даже более атерогенным, чем ЛПНП [13] и фактором резидуального риска у пациентов с АССЗ, которые получают статины и достигли концентрации ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л [14]. Следует также отметить, Лп(а) обогащен фактором активации тромбоцитов, который способствует их агрегации [15].

Таким образом, Лп(а) обладает провоспалительными и проатеросклеротическими свойствами, потенциальная роль Лп(а) в протромботической и антифибринолитической активности *in vivo* остается недоказанной. Высокий уровень Лп(а) индуцирует экспрессию генов воспаления и кальцификации в сосудистых и клапанных клетках и ассоциируется с повышенной заболеваемостью и прогрессированием АССЗ.

Генетические и негенетические факторы, влияющие на концентрацию Лп(а). Концентрация Лп(а) находится под строгим генетическим контролем, в большей степени, чем любой другой липопротеин, что оставляет ограниченное пространство для других детерминант. Около 90 % концентрации Лп(а) в плазме определяется генетически и, следовательно, передается по наследству [1, 2]. Кроме того, многочисленные крупномасштабные исследования установили четкие расовые/этнические различия в концентрации Лп(а) в плазме крови [16]. У чернокожих самый высокий уровень Лп(а) среди всех исследованных расовых/этнических групп, за ними следуют жители Южной Азии, белые, латиноамериканцы и выходцы из Восточной Азии. Повышенный уровень Лп(а) был связан с сердечно-сосудистым риском во всех этнических группах [16]. Наконец, существуют половые различия: концентрация Лп(а) у женщин обычно примерно на 5–10 % выше, чем у мужчин как

у чернокожих, так и у белых [17, 18]. У мужчин уровень Лп(а) остается относительно постоянным, тогда как у женщин в период менопаузы отмечается тенденция к его увеличению [19].

По сравнению с генетическими факторами влияние негенетических факторов на Лп(а) невелико [1]. Ухудшение функции почек, особенно протеинурия и нефротический синдром, существенно увеличивает концентрацию Лп(а) [20]. Поскольку Лп(а) вырабатывается в печени, дисфункция печени приводит к снижению концентрации Лп(а) [1]. Концентрация Лп(а) немного увеличивается с возрастом, особенно у женщин после менопаузы, с уровнями до 27 % выше, снижаясь на 12 % при гормональной терапии в постменопаузе [21]. Гормоны, которые, как известно, влияют на метаболизм липопротеинов также влияют на концентрацию Лп(а), в частности, к ним относятся гормоны щитовидной железы, гормоны роста и половые гормоны [1].

В отличие от генетических детерминант модифицируемые факторы образа жизни (диета и физическая активность) не оказывают существенного влияния на концентрацию Лп(а) в плазме. Рандомизированное исследование показало, что диета с низким содержанием углеводов и высоким содержанием насыщенных жиров умеренно снижала концентрацию Лп(а) (на 15 % по сравнению с диетой с высоким содержанием углеводов) и улучшала резистентность к инсулину дозозависимым образом [1, 2]. Большинство, но не все исследования предполагают, что физическая активность не оказывает или оказывает минимальное влияние на концентрацию Лп(а) [1, 2, 22]. Несмотря на это, изменения образа жизни будут влиять на глобальный риск АССЗ, благоприятно модулируя другие факторы сердечно-сосудистого риска (например, артериальная гипертензия (АГ) или метаболический синдром) и, следовательно, снижают долгосрочный риск АССЗ и сахарного диабета [22, 23].

Необходимо учесть, что в клинической практике выделяют следующие градации уровней Лп(а) по рискам: желательный – < 14 мг/дл (< 35 нмоль/л); пограничный – 14–30 мг/дл (35–75 нмоль/л); высокий – 31–50 мг/дл (75–125 нмоль/л); очень высокий – > 50 мг/дл (> 125 нмоль/л) [24].

Таким образом, концентрация Лп(а) преимущественно определяется генетикой (> 90 %) в большей степени, чем любой другой липопротеин; уровень Лп(а) зависит от этнической принадлежности; несмотря на незначимое влияние негенетических факторов на уровни Лп(а), они будут влиять на глобальный риск АССЗ, благоприятно модулируя другие факторы ССР, снижают долгосрочный риск АССЗ и сахарного диабета.

Определение концентрации Лп(а) в клинической практике. Тестирование на уровень Лп(а) имеет решающее значение для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Высокие уровни Лп(а) связаны с повышенным риском развития атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений. Однако важно отметить, что симптомы, непосредственно связанные с уровнем Лп(а), обычно не наблюдаются. Это делает тестирование на Лп(а) еще более важным, поскольку позволяет обеспечить раннее выявление и профилактические меры.

В 2004 г. разработан стандартизированный международный метод измерения уровня ЛП(а), который принят Комитетом экспертов ВОЗ по биологической стандартизации и Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины [25].

Следует отметить, что в настоящее время анализы, применяемые в клинических лабораториях для измерения Лп(а), используют иммуноферментный анализ с использованием поликлональных антител, которые распознают разные эпитопы и, следовательно, потенциально занижают или переоценивают уровни Лп(а) в зависимости от присутствия малых или больших изоформ, соответственно. Включение в анализ нескольких калибраторов, охватывающих диапазон размеров, может, по крайней мере, частично решить данную проблему. В зависимости от используемых калибраторов это может привести к занижению концентрации Лп(а) в присутствии малых изоформ апо(а) и завышению концентрации Лп(а) в присутствии больших изоформ апо(а). Для большинства выборок эта недооценка и переоценка незначительны и не изменяют классификацию риска. Однако, когда концентрация Лп(а) близка к «порогу» для принятия

клинического решения, это может привести к неправильной классификации риска [1, 2].

В консенсусе EAS по Лп(а) 2022 г. предлагается прагматичный подход с пороговыми значениями Лп(а), при этом нормой или референсными значениями считаются содержания Лп(а) < 30 мг/дл или < 75 нмоль/л, а значения Лп(а) > 50 мг/дл или > 125 нмоль/л определяются как повышенная концентрация и ассоциируются с высоким сердечно-сосудистым риском. Промежуточная серая зона (т. е. 30–50 мг/дл; 75–125 нмоль/л) актуальна при рассмотрении риска, связанного с Лп(а), в присутствии других факторов риска и при стратификации риска [26].

Лаборатории должны включать в отчеты название анализа, единицы измерения, чтобы можно было отслеживать расхождение результатов при последующем наблюдении пациентов. В консенсусе EAS по Лп(а) 2022 г. рекомендуется использовать единицы измерения, в которых откалиброван анализ для представления результатов. Кроме того, не рекомендуется использовать стандартный коэффициент для преобразования мг/дл в нмоль/л, поскольку это потребует линейной корреляции между измерениями в каждой единице. Наоборот, на эту взаимосвязь влияет размер изоформы апо(а) измеренной частицы Лп(а) и, следовательно, она специфична для конкретного клинического образца. В качестве прагматичного подхода (хотя и не точного с научной точки зрения) умножение измерения в мг/дл на коэффициент 2–2,5 может дать приблизительное значение Лп(а) в нмоль/л [1, 2].

Учитывая, что концентрация Лп(а) в основном определяется генетикой, считается, что уровни остаются стабильными с течением времени, поэтому для большинства людей достаточно одно измерение в течение всей жизни. Повторное измерение Лп(а) может быть рассмотрено у пациентов с хроническим заболеванием почек, в частности с нефротическим синдромом, поскольку эти состояния могут привести к значительному увеличению Лп(а) [1, 2]. Успешная трансплантация почки может привести к существенному снижению Лп(а). Наконец, некоторые лекарства, влияющие на концентрацию Лп(а), такие как ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), могут

приводить к изменениям уровня Лп(а) [1, 2]. В большинстве случаев серийное тестирование не требуется, особенно когда концентрация Лп(а) низкая (например, < 30 мг/дл, присутствует у ≈ 70 % белого населения и ≈ 50 % чернокожего населения) или > 80–100 мг/дл, поскольку со временем не ожидается серьезных изменений в классификации рисков. При появлении специальных препаратов, снижающих Лп(а), данные показатели могут измениться.

Другой метод определения Лп(а) – генетическое тестирование, которое выявляет конкретные генетические вариации, связанные с уровнями Лп(а). Для стратификации риска генетическое исследование не потребуется. В научных целях исследование генетических вариантов может помочь в установлении связи повышенного уровня Лп(а) у пациентов с другими первичными (генетическими) заболеваниями или вторичными причинами [1, 2].

Кому необходимо проводить измерение уровня Лп(а)? Позиция консенсуса EAS по Лп(а) 2022 г:

1. Лп(а) следует измерять хотя бы один раз у взрослых для выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском.

2. Скрининг рекомендуется молодым людям с ишемическим инсультом в анамнезе или семейным анамнезом преждевременного АССЗ или высоким уровнем Лп(а) и отсутствием других идентифицируемых факторов риска.

3. Каскадное тестирование на высокий уровень Лп(а) рекомендуется при наличии СГХ, семейной истории (очень) высокого уровня Лп(а) и индивидуального или семейного анамнеза АССЗ.

4. Каскадное тестирование следует также рассмотреть при ведении пациентов с диабетом, АГ, ожирением и вторичной профилактике АССЗ.

5. При отсутствии снижения гиперхолестеринемии гиполипидемической терапией статинами.

Калькуляторы прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний с включением Лп(а). До настоящего времени калькуляторы риска не включали Лп(а) в качестве предиктора ССР и при оценке риска АССЗ. Впервые

в консенсусе EAS от 2022 года рекомендуется оценивать риск АССЗ, связанных с Лп(а). С целью решения данной проблемы в соответствии с заявлением о консенсусе 2022 г. был введен новый калькулятор риска, который учитывает Лп(а) вместе с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска (<http://www.lipclinicalguidance.com/>). Этот калькулятор оценивает риск сердечного приступа или инсульта в возрасте до 80 лет с учетом и без учета влияния измеренной концентрации Лп(а).

В условиях реальной клинической практики врачи могут, используя калькулятор риска Лп(а), принимать меры, чтобы снизить повышенный риск АССЗ, управляя модифицируемыми традиционными факторами риска с помощью изменений образа жизни и поведения (например, отказ от курения, увеличение физической активности) и эффективной лекарственной терапии (например, достижение целевых значений ХС ЛПНП, артериального давления, глюкозы и гликогеоглобина). Важно отметить, что общий риск может быть снижен, если эти методы лечения начинаются в раннем возрасте и назначаются на протяжении всей жизни. Однако там, где большая часть повышенного глобального риска связана с очень высокой концентрацией Лп(а), эти методы лечения, хотя и важны, вряд ли будут эффективными для достаточного снижения глобального риска. Для ведения этих пациентов в будущем ожидаются методы лечения, направленные на снижение уровня Лп(а) [1, 2].

Клинические рекомендации по ведению пациентов с высоким уровнем ЛП(а). Обоснование снижения высокого уровня ЛП(а). Сильные, независимые и причинно-следственные связи между повышенными уровнями Лп(а), АССЗ и аортальным стенозом в сочетании с остаточным сердечно-сосудистым риском (ССР), связанные с ЛП(а), несмотря на терапию статинами, составляют основу гипотезы Лп(а) о том, что снижение Лп(а) может предотвратить развитие сердечно-сосудистых событий (ССС) в перспективе [1, 2].

У пациента с очень высокими уровнями Лп(а) для существенного предотвращения ССС необходимо снижение уровня Лп(а) (например, до 100 нмоль/л). Для достижения этой цели

у пациента с очень высокими уровнями Лп(а) необходима специфическая (медикаментозная) терапия, снижающая уровень Лп(а) [27, 28].

К настоящему времени известно, что возможности немедикаментозного и лекарственного снижения уровня Лп(а) ограничены [1]. Следовательно, в связи с отсутствием утвержденных специфических препаратов, снижающих уровень Лп(а), рекомендуется раннее интенсивное лечение других факторов риска у лиц с повышенным уровнем Лп(а) в соответствии с клиническими рекомендациями [29, 30]. Необходимо персонализированное управление ХС ЛПНП, артериального давления, уровня глюкозы и факторов образа жизни с учетом исходного ССР и уровня Лп(а). Снижение ХС ЛПНП необходимо для снижения общего ССР в той же степени, что и риск, связанный с высоким уровнем Лп(а).

Поэтому крайне важно поддерживать статинами уровень ХС ЛПНП ниже 70 мг/дл (чем ниже, тем лучше; чем раньше, тем лучше; чем дольше, тем лучше). Следует отметить, что статины могут незначительно повышать уровень Лп(а) [5, 31], при данной ситуации лечение нет необходимости прекращать, так как польза приема статинов намного превышает потенциальный риск, связанный с умеренным повышением уровня Лп(а) [32, 33].

Ингибиторы PCSK9 являются альтернативным препаратом для достижения целевого уровня ХС ЛПНП с дополнительным преимуществом умеренного снижения Лп(а) [1, 2]. Препараты из группы ингибиторов PCSK9 снижают уровень ХС ЛПНП до 60 %, при комбинированной терапии – до 75 %. Потенциальным дополнительным преимуществом ингибиторов PCSK9 является снижение Лп(а) на 10–30 % [34, 35]. Использование ингибиторов PCSK9 является недостаточно эффективным для снижения изолированной высокой концентрации Лп(а) и поэтому не может быть рекомендовано [1, 2].

Как упоминалось выше, оптимальное лечение других факторов риска, включая ХС ЛПНП, рекомендуется пациентам с высокой концентрацией Лп(а); если целевой уровень ХС ЛПНП не достигается с помощью пероральной комбинированной терапии, снижающей уровень ЛПНП

(статины, эзетимиб и бемпедоевая кислота), возможно добавление ингибитора PCSK9.

Учитывая отсутствие клинической пользы ниацин и аспирин не рекомендован при высоком уровне Лп(а) [1, 2]. Аферез липопротеинов можно рассматривать у пациентов с очень высоким уровнем Лп(а) и прогрессирующим сердечно-сосудистым заболеванием, несмотря на оптимальное управление факторами риска поскольку неконтролируемые данные указывают на пользу [36, 37].

Новые таргетные методы лечения, снижающие уровни Лп(а), нацеленные на уменьшение синтеза Лп(а). В настоящее время изучается несколько целевых методов лечения Лп(а) на предмет их потенциала в лечении высоких уровней Лп(а). Первый метод лечения, пелларсен, ранее известный как IONIS-APO(a)-Lrx, АКСЕА-APO(a)-Lrx, TQJ230), действует посредством антисмыслового механизма, нацеленного на апо(а), белковый компонент Лп(а). В настоящее время эта терапия находится в фазе клинических испытаний, итоговые результаты ожидаются в 2025 г. Главная цель этого испытания – установить превосходство таргетного метода лечения, нацеленного на снижение синтеза Лп(а) [38].

Альтернативная стратегия нацеливания рибонуклеиновой кислоты (РНК) использует малые интерферирующие РНК (технология siRNA) с двумя препаратами, которые проходят клинические испытания: олпасиран [6] и SLN360 [39]. SiРНК представляют собой полинуклеотиды, которые включаются в РНК-индуцированный комплекс в цитоплазме, что приводит к деградации мРНК. Такой подход приводит к большему снижению Лп(а) (> 90 %) при повторном подкожном введении в течение 3–6 месяцев [6, 39]. Результаты данных продолжающихся клинических испытаний по долгосрочной безопасности, экономической эффективности и влияние на исходы АССЗ ожидаются в 2025 и 2026 гг. [40, 41]

Таким образом, при ведении пациентов с высоким уровнем Лп(а) следует учесть, что Лп(а) необходимо измерять хотя бы один раз в жизни с целью выявления лиц с высоким ССР; оценка значений Лп(а) должна осуществляться

в контексте абсолютного глобального ССР; необходимо интенсивное управление факторов риска путем изменения образа жизни и медикаментозной терапии; результаты таргетной терапии снижения уровня Лп(а) ожидаются в ближайшем будущем.

Заключение. Повышенное внимание к Лп(а) появилось в большей степени благодаря данным последних генетических исследований, указывающих на причинно-следственные связи высокой концентрации Лп(а) с риском АССЗ, что побудило к разработке препаратов, специально снижающих Лп(а). Консенсусное заявление EAS от 2022 г. по Лп(а) обновило современные данные, касающиеся ассоциации Лп(а) и АССЗ, и необходимость включения его при проведении глобальной оценки риска. Усовершенствованная стандартизация измерения Лп(а) обеспечивает клиническую основу для персонализированной терапии высоких уровней Лп(а) для снижения риска АССЗ с помощью доступных терапевтических методов. Повышение уровня осведомленности о Лп(а) среди практических врачей будет иметь большое значение для обеспечения оптимального ведения за пациентами с данной патологией.

Поступила: 06.05.24; рецензирована: 21.05.24; принята: 23.05.24.

Литература

1. Kronenberg F., Mora S., Stroes E.S.G. et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement // *European Heart Journal*. 2022. 0, 1–22. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361/>.
2. Kronenberg F., Mora S., Stroes E.S.G. et al. Frequent questions and responses on the 2022 lipoprotein(a) consensus statement of the European Atherosclerosis Society // *Atherosclerosis*. 2023; 374; 107–120.
3. Osnabrugge R.L., Mylotte D., Head S.J. et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study // *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 1002–1012. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.015.
4. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based

- study // *Lancet*. 2006; 368: 1005–1011. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
5. *Tsimikas S., Gordts P.L.S.M., Nora C. et al.* Statin therapy increases lipoprotein(a) levels // *Eur Heart J*. 2020; 41: 2275–2284. DOI:10.1093/eurheartj/ehz310.
 6. *O'Donoghue M.L., Rosenson R.S., Gencer B. et al.* Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med*. 2022; 387: 1855–1864.
 7. *Berg K.A.* New serum type system in man – the Lp system // *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1963; 59:369–82.
 8. *Engler R.J.M., Brede E., Villines T., Vernalis M.N.* Lipoprotein(a) elevation: a new diagnostic code with relevance to service members and veterans // *Fed Pract*. 2019; 36 (suppl 7): S19–S31.
 9. *Lau F.D., Giugliano R.P.* Lipoprotein(a) and its Significance in Cardiovascular Disease A Review // *JAMA Cardiol*. 2022; 7 (7): 760–769. DOI:10.1001/jamacardio.2022.0987/
 10. *Strandkjaer N., Hansen M.K., Nielsen S.T. et al.* Lipoprotein(a) levels at birth and in early childhood: the COMPARE study // *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107: 324–335. DOI:10.1210/clinem/dgab734.
 11. *de Boer L.M., Hof M.H., Wiegman A. et al.* Lipoprotein(a) levels from childhood to adulthood: data in nearly 3,000 children who visited a pediatric lipid clinic // *Atherosclerosis*. 2022; 349: 227–232. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.004.
 12. *Leibundgut G., Arai K., Orsoni A.* Oxidized phospholipids are present on Plasminogen, affect fibrinolysis, and increase following acute myocardial infarction // *JACC*. 2012. Vol. 59. P. 1426–1437.
 13. *Steinberg D., Witztum J.L.* Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010. Vol. 30. P. 2311–2316.
 14. *Zhao Y., Delaney J.A., Quek R.G. et al.* Cardiovascular disease, mortality risk, and healthcare costs by lipoprotein(a) levels according to low-density lipoprotein cholesterol levels in older high-risk adults // *Clin Cardiol*. 2016. Vol. 39. P. 413.
 15. *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. Vol. 26. P. 980–986.
 16. *Mehta A., Jain V., Saeed A. et al.* Lipoprotein(a) and ethnicities // *Atherosclerosis*. 2022 May; 349: 42–52. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.005.
 17. *Virani S.S., Brautbar A., Davis B.C. 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: 241–249. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.045120.
 18. *Erhart G., Lamina C., Lehtimäki T. et al.* Genetic factors explain a major fraction of the 50 % lower lipoprotein[a] concentrations in Finns // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38: 1230–1241. DOI:10.1161/ATVBAHA.118.310865.
 19. *Derby C.A., Crawford S.L., Pasternak R.C. et al.* Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the study of women's health across the nation // *Am J Epidemiol*. 2009; 169: 1352–1361. DOI:10.1093/aje/kwp043.
 20. *Kronenberg F., Lingenhel A., Lhotta K. et al.* The apolipoprotein(a) size polymorphism is associated with nephrotic syndrome // *Kidney Int*. 65 (2004) 606–612.
 21. *Simony S.B., Mortensen M.B., Langsted A. et al.* Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: the Copenhagen General Population Study // *Atherosclerosis*. 355 (2022) 76–82.
 22. *Austin A., Warty V., Janosky J. et al.* The relationship of physical fitness to lipid and lipoprotein(a) levels in adolescents with IDDM // *Diabetes Care*. 16 (1993) 421–425.
 23. *Enkhuu B., Berglund L.* Non-genetic influences on lipoprotein(a) concentrations // *Atherosclerosis*. 2022 May; 349: 53–62. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.006.
 24. *Dati F., Tate J.R., Marciano S.M., Steinmetz A.* First WHO/IFCC International Reference Reagent for Lipoprotein(a) for Immunoassay-Lp(a) SRM 2B // *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42 (6): 670–6. DOI: 10.1515/CCLM.2004.114.
 25. *Kronenberg F.* Lipoprotein(a) measurement issues: are we making a mountain out of a molehill? // *Atherosclerosis*. 2022; 349: 123–135. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.008.
 26. *Julius T., George R.* Beyond cholesterol: 7 life-saving heart disease tests that your doctor may not give you. Publisher New York 2005: St. Martin's Griffin, Includes bibliographical references (p. [181]–192).
 27. *Cobbaert C.M., Althaus H., Begcevic Brkovic I. et al.* Towards an SI-traceable reference measurement system for seven serum apolipoproteins using bottom-up quantitative proteomics: conceptual approach enabled by cross-disciplinary/cross-sector collaboration // *Clin Chem*. 2021; 67: 478–489. DOI:10.1093/clinchem/hvaa239.
 28. *Marcovina S.M., Clouet-Foraison N., Koschinsky M.L. et al.* Development of an LC-MS/MS

- proposed candidate reference method for the standardization of analytical methods to measure lipoprotein(a) // *Clin Chem.* 2021; 67: 490–499. DOI:10.1093/clinchem/hvaa324.
29. Burgess S., Ference B.A., Staley J.R. et al. European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition–Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a mendelian randomization analysis // *JAMA Cardiol.* 2018; 3 (7): 619–627. DOI:10.1001/jamacardio.2018.1470.
 30. Madsen C.M., Kamstrup P.R., Langsted A., Varbo A., Nordestgaard B.G. Lipoprotein(a)-lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) may be needed to reduce cardiovascular disease 20 % in secondary prevention: a population-based study // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020; 40 (1): 255–266. DOI:10.1161/ATVBAHA.119.312951.
 31. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C. et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // *Eur Heart J.* 2020; 41: 111–188.
 32. Pearson G.J., Thanassoulis G., Anderson T.J., Barry A.R. et al. Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults // *Can J Cardiol.* 2021; 37: 1129–1150. DOI:10.1016/j.cjca.2021.03.016.
 33. Trinder M., Paruchuri K., Haidermota S., Bernardo R. et al. Repeat measures of lipoprotein(a) molar concentration and cardiovascular risk // *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79:617–628. DOI:10.1016/j.jacc.2021.11.055.
 34. Willeit P., Ridker P.M., Nestel P.J. et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials // *Lancet.* 2018; 392: 1311–1320. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31652-0.
 35. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N Engl J Med.* 2008; 359:2195–2207. DOI:10.1056/NEJMoa0807646.
 36. Kronenberg F. Lipoprotein(a) // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2022; 270; 201–232.
 37. Blanchard V., Chemello K., Hollstein T. et al. The size of apolipoprotein (a) is an independent determinant of the reduction in lipoprotein (a) induced by PCSK9 inhibitors // *Cardiovasc. Res.* 2022; 118; 2103–2111.
 38. Waldmann E., Parhofer K.G. Lipoprotein apheresis to treat elevated lipoprotein (a) // *J Lipid Res.* 2016; 57: 1751–1757. DOI:10.1194/jlr.R056549.
 39. Nugent A.K., Gray J.V., Gorby L.K., Moriarty P.M. Lipoprotein apheresis: first FDA indicated treatment for elevated lipoprotein(a) // *J Clin Cardiol.* 2020; 1: 16–21.
 40. Svilaas T., Klemsdal T.O., Bogsrud M.P. et al. High levels of lipoprotein(a) – assessment and treatment. *Tidsskrift for Den norske legeförenin.* Published: 12 January 2023 *Tidsskr Nor Legeforen,* 2023; DOI: 10.4045/tidsskr.21.0800.
 41. Nissen S.E., Wolski K., Balog C. et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels // *JAMA.* 2022; 327; 1679–1687.