

РОЛЬ ЛИПОПРОТЕИНА (А) В ФОРМИРОВАНИИ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА И АКТУАЛЬНОСТЬ ДАННОЙ ПРОБЛЕМЫ В КАРДИОГЕРИАТРИИ

DOI: 10.37586/2686-8636-4-2024-335-341

УДК: 616-092

Короткова Е.В. , Завьялов А.В. , Коваленко А.Ю. 

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

* Автор, ответственный за переписку, Короткова Елена Владимировна. E-mail: jel.korotkova@gmail.com

Резюме

Липопротейн (а) (Лп(а)) в связи со своими структурными особенностями инициирует механизмы развития воспалительной реакции, состояния тромбофилии и атерогенеза. Важно обратить внимание на то, что в клинической практике нет рекомендаций по рутинному определению уровня липопротейна (а) в раннем возрасте, несмотря на актуальность данного параметра (в том числе длительность его изменения относительно нормы) в оценке сердечно-сосудистого риска и исходов у пациентов старшего возраста: даже при нормальных показателях липидограммы возможно уплотнение стенок артерий мышечно-эластического типа и образование атеросклеротических бляшек, при этом интенсивность данного процесса напрямую зависит от того, насколько сильно повышен уровень липопротейна (а), так как данный показатель генетически детерминирован.

Данная работа призвана оценить роль липопротейна (а) как фактора формирования низкоинтенсивного аутовоспалительного статуса, а также рассмотреть патогенетические особенности атеросклероза, обусловленного повышенным уровнем липопротейна (а) в плазме крови. Методологическим основанием исследования является критический и концептуальный анализ современных представлений о липопротейне (а) как об атерогенном факторе в научной литературе.

Ключевые слова: липопротейн (а), lipoprotein (a); аполипротеин (а), apoprotein (a); дислипидемии, dyslipidemias; атеросклероз, atherosclerosis; воспаление, inflammation.

Для цитирования: Короткова Е.В., Завьялов А.В., Коваленко А.Ю. Роль липопротейна (а) в формировании аутовоспалительного статуса и актуальность данной проблемы в кардиогериатрии. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024;4(20):335–341. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2024-335-341

THE IMPACT OF LIPOPROTEIN (A) ON AUTOINFLAMMATION AND ITS SIGNIFICANCE IN CARDIOGERIATRICS

Korotkova E.V. , Zavyalov A.V. , Kovalenko A.Y. 

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

* Corresponding author Korotkova E.V. E-mail: jel.korotkova@gmail.com

Abstract

Lipoprotein (a) is able to initiate mechanisms of inflammation and create an atherogenic and thrombophilic condition due to its structural features. It is important to acknowledge that there are currently no standardized protocols for the regular monitoring of lipoprotein (a) levels in clinical settings, despite its relevance in assessing cardiovascular risk among older patients. Even in the absence of abnormal lipid profiles, there may still be thickening of the arterial walls and the formation of atherosclerotic plaque. The extent of atherogenicity, or plaque development, is directly linked to plasma levels of lipoprotein (a), which have a genetic basis.

This paper aims to review the role of lipoprotein (a) in low-grade inflammation and its pathogenic mechanisms in atherosclerosis, particularly in relation to elevated levels of this lipoprotein. The study will critically analyze the available literature on this topic to understand the potential role of lipoprotein (a) as a risk factor for atherosclerosis.

Keywords: lipoprotein (a); apoprotein (a); dyslipidemias; atherosclerosis; inflammation.

For citation: Korotkova E.V., Zavyalov A.V., Kovalenko A.Y. The Impact of Lipoprotein (A) on Autoinflammation and its Significance in Cardiogeriatrics. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024;4(20):335–341. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2024-335-341

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

апо(а) — апопротеин (а) / апопротеин «а» малая
 АС — атеросклероз
 АСБ — атеросклеротическая бляшка
 АСКВЗ — атеросклеротические кардиоваскулярные заболевания
 АСО — анти-сенс олигонуклеотиды
 АФК — активные формы кислорода
 ДЛП — дислипидемия
 Лп(а) — липопротеин (а) / липопротеин «а» малая
 ЛПВП — липопротеины высокой плотности
 ЛПН — липопротеины низкой плотности
 ЛПНП — липопротеины низкой плотности
 ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
 неЛПВП — липопротеины невысокой плотности
 окЛп(а) — окисленный липопротеин (а)
 ОКС — острый коронарный синдром
 окФЛ — окисленные фосфолипиды
 СД — сахарный диабет
 ССС — сердечно-сосудистые события
 ТАП — тканевой активатор плазминогена
 ТГ — триглицериды
 ТФ — тканевой фактор
 ХС — холестерин (общий холестерин — лабораторный показатель)
 ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания

KI-KV — kringleI-Vdomains (kringle-домены I–V типов [от слова «kringle» — «крэндель» — из-за особенностей конформации доменов])

LPA — ген, контролирующий синтез апопротеина (а) [от lipoprotein (A)]

PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9

PLG — ген синтеза плазминогена [отplasminogen]

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в клинической практике принято определять дислипидемии (ДЛП) как состояния, при которых концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы (табл. 1) [1]. На наш взгляд, данное определение не учитывает нарушения липидного профиля, обусловленные появлением в крови *патологических* форм липопротеидов, среди которых в популяции наиболее распространен липопротеин (а) (Лп(а)) [2]. Уровень Лп(а) генетически детерминирован, передача его как признака в ряду поколений происходит по механизму кодоминирования (фенотипически проявляются оба аллеля гена) [3], в связи с чем в популяции можно наблюдать различные концентрации Лп(а), при этом его уровень будет относительно постоянным: в большей степени он зависит от интенсивности процесса его биосинтеза, нежели от скорости элиминации [4].

Таблица 1

Оптимальные значения липидных параметров

в зависимости от категории риска [1]

Параметр	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ХС ЛПНП ¹ , ммоль/л	< 3,0	< 2,6	< 1,8 ²	< 1,42
ХС ЛПВП, ммоль/л	Мужчины > 1,0; женщины > 1,2			
ХС неЛПВП, ммоль/л			< 2,6	< 2,2
ТГ, ммоль/л	< 50		< 30	

Примечания: ¹ — Сокращения: ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, неЛПВП — липопротеины невысокой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

² — Подразумевает также снижение ХС ЛПНП > 50 % от исходного уровня.

Источник: Ежов М.В., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>

Повышенная концентрация Лп(а) ассоциирована с развитием так называемых атеросклеротических кардиоваскулярных заболеваний (АСКВЗ) и цереброваскулярной болезни (ЦВБ) [4, 5], которые, как правило, в большей степени обусловлены модифицируемыми факторами — ожирением, сахарным диабетом 2-го типа (СД2), метаболическим синдромом, сниженной физической активностью, избыточным потреблением энергетических ресурсов, хроническими интоксикациями (курением, употреблением алкоголя). При этом ДЛП с высокими уровнями Лп(а) в связи со своими этиопатогенетическими особенностями не является

модифицируемым фактором, и чем выше концентрация Лп(а) в плазме, тем выше тяжесть клинического течения данной группы заболеваний [4], в том числе и при показателях рутинной липидограммы (общий холестерин — ХС, холестерин липопротеинов высокой плотности — ХС ЛПВП, холестерин липопротеинов низкой плотности — ХС ЛПНП, холестерин липидов невысокой плотности — ХС неЛВП, триглицериды — ТГ), которые соответствуют рекомендуемым.

Атеросклероз (АС) — процесс, проявляющийся уплотнением стенки артерий мышечно-эластического типа и образованием атеросклеротических

бляшек (АСБ) [1], который приводит к частичному сужению просвета сосуда или полной его окклюзии. Также при образовании нестабильной АСБ или при тромбообразовании (процесс, часто ассоциированный с АС из-за нарушения ламинарного тока крови в местах образования АСБ) возможна обструкция сосудов меньшего калибра. АС развивается вследствие накопления в интиме артерий веществ липидной природы (например, липопротеинов и прочих липидных частиц), клеточного детрита, белков внеклеточного матрикса — это динамический процесс, для которого характерно как прогрессирование, так и обратное развитие изменений в стенке артерии [1]. В настоящий момент доминируют две патогенетические гипотезы развития АС: гипотеза «ответ на повреждение» и липидно-инфильтрационная гипотеза [1]. Липидно-инфильтрационная теория предполагает наличие пускового момента в развитии АС — инфильтрацию интимы и субэндотелиального пространства липидами и липопротеидами в отсутствие повреждающего фактора, — таким пусковым моментом может служить Лп(а).

АСКВЗ и ЦВБ относятся к группе социально значимых заболеваний и являются ведущими факторами коморбидности, инвалидизации и смертности населения, в связи с чем рассматриваемую в данном обзоре проблему можно считать актуальной.

ЦЕЛЬ

Цель данной работы — представить основные тенденции в изучении механизмов атерогенного действия Лп(а) в условиях формирования ДЛП с его повышенным содержанием в плазме крови, а также на основании данных научной литературы оценить значимость роли Лп(а) в формировании низкоинтенсивного аутовоспалительного статуса, состояния тромбофилии и в атерогенезе, рассмотреть механизмы его плеiotропного влияния на патогенез АСКВЗ и ЦВБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методологическим основанием исследования выступает критический и концептуальный анализ подходов к оценке значимости Лп(а) как атерогенного фактора. Для поиска научной литературы были использованы такие базы данных, как NationalLibraryofMedicine (включая PubMed), GoogleScholar, elibrary.ru. В качестве поисковых запросов были использованы следующие ключевые комбинации: «липопротеин (а)», «атеросклероз», «кардиоваскулярный риск», «Лп(а)», «хроническое воспаление», «аутовоспалительный статус», «апопротеин (а)», «атеросклеротические кардиоваскулярные заболевания», «lipoprotein (a)», «atherosclerosis», «cardiovascularrate», «chronicinflammation», «autoinflammatorydiseases», «apoprotein (a)», «atheroscleroticcardiovascular diseases». Глубина поиска составила последние 7 лет (2017–2023 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования «JUPITER» показали, что Лп(а) является решающим фактором, который определяет «остаточный» риск развития сердечно-сосудистых событий (ССС) после достижения целевого уровня ХС ЛПНП на фоне терапии статинами, в том числе инвалидизацию и смертность от СССР [6].

Патологические свойства Лп(а) обусловлены особенностями его структуры, а именно — наличием гликопротеиновой субъединицы апо(а). Структура Лп(а) в своей сущности представляет собой модифицированный плазменный липопротеин низкой плотности (ЛПНП) [7], который обладает выраженными иммуногенными и антигенными свойствами. В апо(а) (или апопротеине (а)) можно выделить неактивный протеазный домен и основную часть, состоящую из протеиновых субъединиц — плазминогеноподобные *kringle IV domains (KIV)* и один *kringle V domain (KV)*, соединяющий последовательность разновидностей KIV-доменов с протеазным доменом (рис. 1) [4].

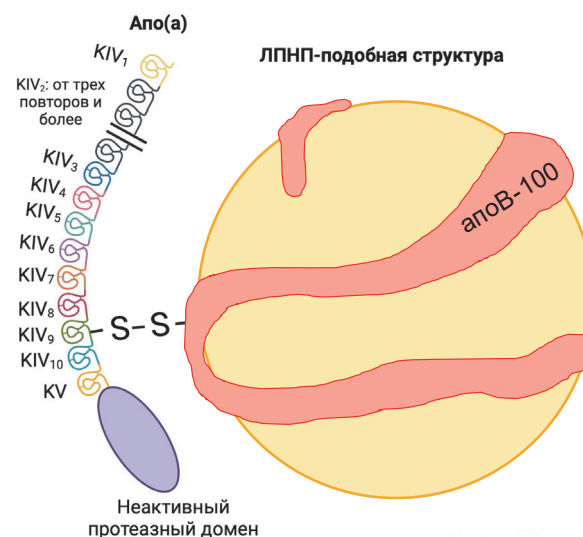


Рис. 1. Схема строения Лп(а). Лп(а) состоит из ЛПНП-подобной структуры, с которой посредством сформированного дисульфидного мостика связана субъединица апо(а)

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Синтез апо(а) происходит исключительно в печени под контролем *LPA* гена, расположенного на длинном плече 6-й хромосомы в локусах 6q26-27. Связывание апо(а) с ЛПНП-подобной частицей происходит экстрацеллюлярно. Также есть данные, согласно которым возможно образование Лп(а) при присоединении апо(а) к липопротеинам очень низкой плотности (ЛПОНП). Необходимо отметить, что образование Лп(а) возможно в кровотоке путем присоединения апо(а) к холестеринным ремнантам при их липолизе под действием липопротеинлипазы (ЛПЛ) [6]. Концентрация Лп(а)

детерминирована генетической вариабельностью *LPA* гена [5]: она определяет полиморфизм повторов KIV 2-го типа и их количество, на основании чего выделяют «малые» (до 22 повторов включительно) и «большие» (более 22 повторов) изоформы Лп(а) [5]. Соответственно, экспрессия «малых» изоформ происходит более активно [8], в связи с чем у людей с таким генетическим вариантом относительно более высокие концентрации Лп(а) в крови и более интенсивный процесс атерогенеза. После достижения взрослого возраста уровень Лп(а) значимо не изменяется, остается относительно постоянным в течение жизни.

Физиологическая функция Лп(а) до конца не ясна, тем не менее в связи с указанными выше особенностями его структуры есть некоторые предположения относительно нее, требующие дальнейших исследований. Схожесть между апо(а) и плазминогеном обусловлена следующими факторами: (1) *LPA* ген, ответственный за синтез апо(а), возник при дупликации гена плазминогена *PLG* [3] и утрате участков, ответственных за синтез доменов KI-KPII; (2) Лп(а) отражает функциональную связь между холестериновой транспортной системой и системой фибринолиза, что необходимо для регуляции процессов свертывания крови и обеспечения заживления ран [9]. Возможно, Лп(а) может повышать эффективность репаративных процессов путем доставки в место повреждения холестерина, необходимого для построения клеточных мембран и других молекулярных комплексов. Одновременное подавление фибринолиза необходимо для осуществления гемостаза и предотвращения кровопотери. Так, образование и дальнейшее созревание первичного гемостатического тромба будет более эффективным за счет предотвращения его распада на ранних этапах.

Лп(а) как переносчик субстрата для построения клеток также играет определенную роль в канцерогенезе: Лп(а) может опосредовать новообразование сосудистой сети в процессе опухолевого роста [10].

По данным Vinciet al., уровни Лп(а) в популяции могут варьировать от менее 1 мг/дЛ до 1000 мг/дЛ [9]. Более того, данный показатель варьирует в зависимости от этнической принадлежности с тенденцией к более высоким значениям у выходцев из африканских стран по сравнению с европейским и азиатским происхождением [9]. Необходимо отметить, что есть данные о некотором влиянии модифицируемых факторов на уровень Лп(а): если в целом изменение образа жизни, физической активности не влияет на уровень Лп(а), то диета с высоким содержанием жиров и низким содержанием углеводов может понижать уровень на 10–15% [5]. Опасность состоит в том, что нарушение функции почек, сопровождающееся протеинурией и азотемией, провоцирует усиление синтеза Лп(а) в печени [5]. Тем не менее нарушение функции печени (включая снижение активности синтетических

процессов), наоборот, приводит к снижению синтеза Лп(а).

KIV 5–8-го типов в апо(а) обладают «слабыми» лизин-связывающими сайтами, которые вовлечены в образование ковалентной ассоциации апо(а) с апоВ-100 посредством образования дисульфидного мостика, в то время как KIV 10-го типа обладает более сильными лизин-связывающим сайтом, который предопределяет взаимодействие Лп(а) с биологическими субстратами, в том числе фибрином [11].

Известно, что Лп(а) преимущественно метаболизируется в печени, при этом предполагается множество возможных метаболических путей, в том числе с вовлечением скэвенджер-рецепторов SR-BI (*scavengerreceptorBI*), плазминогеновых, лектитиновых, Toll-подобных рецепторов и классических липопротеиновых рецепторов, в том числе рецепторов семейства ЛПНП. Тем не менее проведенные исследования с помощью методики GWAS (*Genome-WideAssociationStudies*) не выявили гены рецепторов или рецепторных комплексов, для которых было бы достоверно доказано участие в элиминации Лп(а) [12, 13]. Период полувыведения Лп(а) в два раза дольше, чем у ЛПНП [6], что может быть обусловлено сложной структурой Лп(а) и необходимостью в элиминации не только апоВ-100, но и апо(а) и окисленных продуктов (например, фосфолипидов), которые нес на себе Лп(а) [10].

В развитии атеросклероза, ассоциированного с ДЛП с высоким уровнем Лп(а), ключевую роль играет аутовоспалительный статус, индуцируемый инфильтрацией интимы артерий мышечно-эластического типа, при этом Лп(а) накапливается в ней экстрацеллюлярно [4]. Приток Лп(а) в стенку артерий определяется проницаемостью интимы, концентрацией Лп(а) и артериальным давлением — процесс не зависит от наличия эндотелиальных рецепторов, имеющих сродство к Лп(а) [14]. Структурные особенности Лп(а) — схожесть апо(а) с плазминогеном, в целом ЛПНП-подобная структура самого липопротеина и наличие лизин-связывающих сайтов, — способствуют более эффективному заякориванию Лп(а) на интиму артерий, что обуславливает накопление Лп(а) в больших количествах, чем неизмененных ЛПНП [4], а также инфильтрацию листков аортального клапана [14]. Высокие уровни Лп(а) также ассоциируются с образованием микро- и макрокальцинатов сосудистой стенки и аортального клапана [15].

Лигандами к Лп(а) также могут служить α -дефензины, выделяемые нейтрофилами в ходе воспалительных реакций [4], что способствует усилению активности фагоцитирующих клеток в отношении Лп(а), их рекрутингу и транс-эндотелиальной миграции. Впоследствии Лп(а) интегрируется в привлеченные макрофаги, что способствует формированию большого количества пенстых клеток и образованию атеромы, развитию и прогрессированию хронического

аутовоспалительного процесса, что, в сущности, является одним из порочных кругов. Лп(а) способен апрегулировать эндотелиальные молекулы адгезии и экспрессию цитокинов, что облегчает миграцию моноцитов. При сопутствующей усиленной продукции активных форм кислорода (АФК) возможно образование малонового диальдегида, который может дополнительно способствовать окислению и деградации Лп(а) в условиях оксидативного стресса и дальнейшему усилению его антигенных свойств [4] и потенцированию воспаления и атерогенеза. Окисленный Лп(а) (окЛп(а)) повышает проницаемость эндотелия, в связи с чем образует депозиты (чаще — в коронарных сосудах), и способствует прогрессии оксидативного стресса за счет индукции продукции АФК. Также неокисленный Лп(а) способен ковалентно связываться с окисленными фосфолипидами (окФЛ) [16], при этом, по данным Lampas S. et al., в зависимости от концентрации различен исход такого взаимодействия Лп(а) с окФЛ: при низких концентрациях Лп(а) в плазме крови он действует как переносчик окФЛ и способствует их дальнейшей элиминации, при избыточном количестве самого Лп(а) происходит уже накопление переносимых окФЛ в атеросклеротической бляшке [4].

Лп(а) также несет на себе активатор фосфолипазы А₂, что способствует деградации окисленных жирных кислот и приводит к повышению содержания в плазме крови короткоцепочечных жирных кислот и лизолецитина, оказывающих липотоксический эффект.

Воспалительные изменения усиливают экспрессию белковых субъединиц и синтез Лп(а) [14], увеличивают проницаемость сосудистых структур и способствуют формированию нестабильных атеросклеротических бляшек — замыкается патогенетический порочный круг. Обсервационные исследования и систематические обзоры убедительно демонстрируют значительное увеличение сердечно-сосудистого риска у пациентов [2, 14, 17–21], в том числе более частые случаи манифестации острого коронарного синдрома (чаще по типу инфаркта миокарда, чем нестабильной стенокардии) по сравнению с ишемической болезнью сердца (стенокардией или хронической ишемической болезнью сердца).

Структурная схожесть апо(а) с плазминогеном также позволяет Лп(а) конкурировать с ним за места связывания на фибрине и блокировать плазминогеновые рецепторы на тромбоцитах [22], препятствуя действию тканевого активатора плазминогена (ТАП) и ингибируя его, что приводит к торможению работы системы фибринолиза [23] и опосредует тромботические осложнения, особенно у пациентов в группе риска. Лп(а) также нарушает гомеостаз систем гемостаза и фибринолиза, из-за особенностей строения Лп(а) воспринимается регуляторными системами как плазминоген,

и по механизму обратной связи снижается синтез самого плазминогена [6]. Необходимо отметить, что Лп(а) опосредованно влияет на процессы коагуляции, способствуя гиперэкспрессии тканевого фактора (ТФ) на поверхности макрофагов и гладкомышечных клеток в пределах атеросклеротической бляшки [11]. Повреждение тканей и эндотелия или непосредственно покрывки нестабильной атеросклеротической бляшки приводит к обнажению ТФ и активации коагуляционного гемостаза, формированию тромба и фибриновых депозитов в интиме.

Показано, что фармакотерапия статинами ДЛП с повышенным уровнем Лп(а) не только не приводит к снижению концентрации Лп(а), но и при применении высоких доз может обуславливать ее увеличение (в настоящее время механизм, обуславливающий данное явление, не выяснен) [22]. Есть данные об эффективности ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (*алирокумаб*, *эволюкумаб*) (PCSK9): концентрации Лп(а) снижаются на 23–27% [24, 25]. В настоящее время разрабатываются препараты на основе антисмысловых олигонуклеотидов (АСО), малых интерферирующих РНК и микроРНК для терапии, препятствующей экспрессии *LPA* гена. Последние клинические испытания, проведенные Jang A.Y. et al., показали, что при применении терапии АСО возможно добиться снижения концентрации Лп(а) в среднем до 80 % и более в зависимости от применяемой дозировки таких препаратов [26, 27]. Также возможно применение АСО с дополнительным снижением ХС ЛПНП — примером такого препарата служит *pelacarsen* (*пелакарсен*) [28]. В приведенных работах высказывается предположение о том, что снижение уровня Лп(а) может быть независимым фактором снижения риска развития первичных ССС [22, 24–28].

В рандомизированном исследовании Beck K.A. et al. также показано снижение Лп(а) до 48 % после проведения бариатрических оперативных вмешательств, если при этом исходно наблюдался повышенный уровень Лп(а) [29].

Необходимо обратить внимание на то, что в литературе встречаются противоречивые данные относительно роли Лп(а) в развитии исходов сердечно-сосудистой патологии. В ходе исследования Schwartz et al. (2018) выяснилось, что у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) нет достоверной ассоциации между уровнем Лп(а) и развитием последующих ССС, являющихся исходом основного заболевания [30]. У таких пациентов, несмотря на интенсивную терапию статинами и применение вторичных методов лечения, сохраняется высокий риск развития повторных ишемических нарушений, а также летального исхода. Обнаруженные данные ставят под сомнения эффективность применения показателя Лп(а)

в качестве потенциального предиктора развития ССС, а также специфической анти-Лп(а) терапии с ингибиторами PCSK9 или АСО для снижения риска развития осложнений уже развившегося ОКС [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Лп(а) обладает плеiotропным эффектом в отношении развития и прогрессии АСКВЗ и является независимым фактором риска развития данной группы заболеваний. ДЛП, вызванные повышением уровня Лп(а), инициируют механизмы аутовоспаления и тромбофилии, что ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском и значимым риском внезапной сердечной смерти даже при соответствующих рекомендуемым значениям показателей стандартной липидограммы (и в том числе при снижении ЛПНП относительно референса). Показано, что повышение уровня Лп(а) может наблюдаться и в более раннем возрасте, так как показатель генетически детерминирован, при этом от длительности данного состояния напрямую зависят сердечно-сосудистый риск и развитие исходов. На наш взгляд, это свидетельствует о необходимости и целесообразности обязательного включения методов клинического определения Лп(а) в рутинный скрининг у пациентов с подозрением на ДЛП и с высоким сердечно-сосудистым риском не только во взрослом возрасте, но и в более раннем возрасте (особенно при наличии отягощенного семейного анамнеза). Такой подход к универсальному скринингу будет с большей вероятностью предсказывать развитие первичной сердечно-сосудистой патологии в старшем возрасте, чем указания, изложенные в актуальных клинических рекомендациях (см. [1]). Интерес также представляет текущие поиск и клинические испытания фармакологических агентов, которые будут способствовать снижению Лп(а) в связи с отсутствием возможности коррекции его концентрации в плазме путем модификации образа жизни и применения стандартной фармакотерапии ДЛП.

Также мы считаем, что шкалы, разработанные для расчета и оценки кардиоваскулярного риска, необходимо дополнить, включив повышение уровня Лп(а) наряду с другими факторами.

В связи с достаточно высокой генетической вариативностью гена Лп(а) и особенностями его передачи в ряду поколений необходимо проведение дополнительных статистических исследований для оценки популяционного риска в Российской Федерации.

Важно обратить внимание на то, что в ассоциации с гемодинамическими нарушениями, опосредованными атерогенезом и тромбофилией при ДЛП с повышенным уровнем Лп(а), также развиваются иные патологии и метаболические нарушения, что тоже влияет на сердечно-сосудистый риск.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Conflict of Interests: The authors declare no conflicts of interest.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding Sources: This study had no external funding sources.

Участие авторов. Е.В. Короткова — концепция исследования, поиск публикаций в базах данных и их критический обзор, анализ данных, написание текста рукописи, научное редактирование, разработка иллюстрации к тексту публикации.

А.В. Завьялов, А.Ю. Коваленко — поиск публикаций в базах данных и их обзор, анализ данных, написание текста рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Благодарности. Авторы выражают особую благодарность доктору медицинских наук, профессору Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Владимиру Викторовичу Грызунову за осуществление научного руководства, ценные рекомендации при планировании исследования и консультирование при оформлении статьи.

ORCID АВТОРОВ:

Короткова Е.В. — 0009-0001-1213-3287

Завьялов А.В. — 0009-0002-2847-6871

Коваленко А.Ю. — 0009-0009-4435-5755

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 // *Российский кардиологический журнал*. 2023. Т. 28. № 5. С. 250–297. [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):250-297. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
2. Waldeyer C., Makarova N., Zeller T., et al. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2490-2498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx166>.
3. Coassin S., Kronenberg F. Lipoprotein(a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: the complexity of genetic variation in the LPA gene. *Atherosclerosis*. 2022;349:17-35. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.003>.
4. Lampsas S., Xenou M., Oikonomou E., et al. Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Molecules*. 2023;28(3):969. <https://doi.org/10.3390/molecules28030969>.
5. 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. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3925-3946. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>.

6. Naglic D.T., Manojlovic M., Pejakovic S., et al. Lipoprotein(a): Role in atherosclerosis and new treatment options. *Biomol Biomed.* 2023;23(4):575-583. <https://doi.org/10.17305/bb.2023.8992>.
7. Ruscica M., Sirtori C.R., Corsini A., et al. Lipoprotein(a): Knowns, unknowns and uncertainties. *Pharmacol. Res.* 2021;173:105812. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105812>.
8. Reyes-Soffer G., Ginsberg H.N., Berglund L., et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(1):e48-e60. <https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000147>.
9. Vinci P., Di Girolamo F.G., Panizon E., et al. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases: Pathophysiology and Treatment Perspectives. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023;20(18):6721. <https://doi.org/10.3390/ijerph20186721>.
10. Jawi M.M., Frohlich J., Chan S.Y. Lipoprotein(a) the insurgent: a new insight into the structure, function, metabolism, pathogenicity, and medications affecting lipoprotein(a) molecule. *J Lipids.* 2020;2020:3491764. <https://doi.org/10.1155/2020/3491764>.
11. Ferretti G., Bacchetti T., Johnston T.P., et al. Lipoprotein(a): A missing culprit in the management of athero-thrombosis? *J. Cell. Physiol.* 2018;233(4):2966-2981. <https://doi.org/10.1002/jcp.26050>.
12. Mack S., Coassin S., Rueedi R., et al. A genome-wide association meta-analysis on lipoprotein (a) concentrations adjusted for apolipoprotein (a) isoforms. *J Lipid Res.* 2017;58(9):1834-1844. <https://doi.org/10.1194/jlr.M076232>.
13. Hoekstra M., Chen H.Y., Rong J., et al. Genome-Wide association study highlights APOH as a novel locus for lipoprotein(a) levels-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):458-464. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314965>.
14. Ugovšek S., Šebešćten M. Lipoprotein(a)-The Crossroads of Atherosclerosis, Atherothrombosis and Inflammation. *Biomolecules.* 2021;12(1):26. <https://doi.org/10.3390/biom12010026>.
15. Després A.A., Perrot N., Poulin A., et al. Lipoprotein(a), oxidized phospholipids, and aortic valve microcalcification assessed by 18F-sodium fluoride positron emission tomography and computed tomography. *CJC Open.* 2019;1(3):131-40. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2019.03.004>.
16. Boffa M.B., Koschinsky M.L. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019;16:305-318. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0153-2>.
17. Kotani K., Banach M. Lipoprotein(a) and inhibitors of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J. Thorac. Dis.* 2017;9(4):E78-E82. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.01.40>.
18. Nissen S.E., Wolski K., Cho L., et al. Lipoprotein(a) levels in a global population with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Open Heart.* 2022;9(2):e002060. <http://doi.org/10.1136/openhrt-2022-002060corr1>.
19. Ma G.S., Chiou T.T., Wilkinson M.J. Is Lipoprotein(a) Clinically Actionable with Today's Evidence? The Answer is Yes. *Curr Cardiol Rep.* 2023;25(10):1175-1187. <https://doi.org/10.1007%2Fs11886-023-01937-z>.
20. Zhang J., Jia L., Yang Y., et al. Lipoprotein (a) and myocardial infarction: impact on long-term mortality. *Lipids Health Dis.* 2023;22:70. <https://doi.org/10.1186%2Fs12944-023-01841-z>.
21. Amiri M., Raesi-Dehkordi H., Verkaar A.J.C.F., et al. Circulating lipoprotein (a) and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* 2023;38(5):485-499. <https://doi.org/10.1007/s10654-022-00956-4>.
22. Hoogeveen R.C., Ballantyne C.M. Residual cardiovascular risk at low LDL: Remnants, lipoprotein(a), and inflammation. *Clin. Chem.* 2021;67(1):143-153. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa252>.
23. Liu T., Yoon W.S., Lee S.R. Recent updates of lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Chonnam Med J.* 2021;57(1):36-43. <https://doi.org/10.4068/cmj.2021.57.1.36>.
24. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(22):2097-107. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801174>.
25. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(18):1713-22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1615664>.
26. Jang A.Y., Lim S., Jo S.H., et al. New Trends in Dyslipidemia Treatment. *Circ. J.* 2021;85(6):759-768. <https://doi.org/10.1253/circ.CJ-20-1037>.
27. Tsimikas S., Karwowska-Prokopczuk E., Gouni-Berthold I., et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(3):244-255. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1905239>.
28. Yeang C., Karwowska-Prokopczuk E., Su F., et al. Effect of Pelacarsen on Lipoprotein(a) Cholesterol and Corrected Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;79(11):1035-1046. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.032>.
29. Berk K.A., Borgeraas H., Narverud I., et al. Differential effects of bariatric surgery and lifestyle interventions on plasma levels of Lp(a) and fatty acids. *Lipids Health Dis.* 2022;21:145. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01756-1>.
30. Schwartz G.G., Ballantyne C.M., Barter P.J., et al. Association of Lipoprotein(a) With Risk of Recurrent Ischemic Events Following Acute Coronary Syndrome. Analysis of the dal-Outcomes Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2018;3(2):164-168. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.3833>.