

ЛИПОПРОТЕИН(А) И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: РОЛЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ



А. Р. Пашковский¹, В. А. Снежицкий², А. В. Янушко¹

¹Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Липиды и частицы липопротеинов обуславливают развитие атеросклероза и определяют риск сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП), также другие липидные медиаторы способствуют сердечно-сосудистому риску. Липопротеин(а) (Лп(а)) – один из них. В настоящее время рекомендации и консенсусные заявления рекомендуют измерение Лп(а) у всех взрослых хотя бы один раз в жизни. Лп(а) состоит из ЛПНП-подобной частицы, в которой апобелок(а) посредством одной дисульфидной связи ковалентно связан с апобелком В100. Уровень Лп(а) – генетически обусловленная особенность.

Цель. Провести анализ литературы по клиническому значению липопротеин(а) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы. Проанализировано 46 литературных источников.

Выводы. Учитывая четкие литературные данные, указывающие на связь Лп(а) с сердечно-сосудистыми заболеваниями в качестве независимых факторов атерогенеза и тромбогенеза, несомненный интерес вызывает изучение роли Лп(а) в развитии сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: липопротеин(а), сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, факторы риска.

Для цитирования: Пашковский, А. Н. Липопротеин(а) и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания: роль и перспективы применения результатов исследований / А. Р. Пашковский, В. А. Снежицкий, А. В. Янушко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2024. Т. 22, № 5. С. 399-407. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-5-399-407>

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе инфаркты и инсульты, становятся причиной почти половины всех смертей и выступают основной причиной инвалидности как в Европе, так и за ее пределами [1].

Ишемическая болезнь сердца, несмотря на все достижения современной медицины, занимает лидирующие позиции по вкладу в показатель общей смертности среди населения Республики Беларусь. Инфаркт миокарда – одно из наиболее прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Сочетание данных молекулярно-генетических исследований с комплексным использованием клинко-лабораторных, инструментальных показателей может повысить точность диагностики, прогноза и будет экономически целесообразно.

Основные факторы риска ССЗ – артериальная гипертензия, недостаточная физическая активность, курение, нерациональное питание, высокий уровень общего холестерина в сыворотке крови, высокие концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови и низкие концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [1].

Холестерин ЛПНП, без сомнения, – одна из основных причин ССЗ. Тем не менее, даже когда уровни ЛПНП ниже рекомендованных в руководствах целевых значений, у некоторых пациентов продолжают возникать сердечно-сосудистые события [2].

Один из новых факторов риска развития ССЗ – липопротеин(а) (Лп(а); англ. lipoprotein(a)).

Лп(а) представляет собой макромолекулярный комплекс, присутствующий в плазме. Впервые он был описан в 1963 г. Несмотря на большое количество проведенных клинических работ по этой теме [3], его физиологическая функция остается неизвестной уже более полувека и единой точки зрения не существует. Лп(а) открыт и изучен норвежским исследователем Каре Бергом [Berg]. Исследования липидного обмена, в том числе Лп(а), он продолжал на протяжении всей жизни. Вначале им было высказано предположение, что обнаруженный компонент плазмы крови человека представляет собой один из генетических вариантов ЛПНП. Однако позднее он установил, что Лп(а) и ЛПНП – разные липопротеиды и относятся к разным классам. К. Берг, применяя метод двойной иммунодиффузии, ввел классификацию сыворотки крови человека, разделив ее на две группы: Лп(а)+ сыворотка, образующая преципитат с антителами против апо(а), и Лп(а)- сыворотка, не образующая такого преципитата. Им было высказано также предположение об аутосомно-доминантном наследовании данного липопротеина. С течением времени после разработки количественного метода измерения Лп(а) и его внедрения было показано, что Лп(а) – количественный показатель и его концентрация находится под полигенным контролем [4].

Гиперлипипропротеинемия (а) широко распространена во всем мире. Уровни Лп(а) >50 мг/дл обнаружены у 10-30% населения мира, из которых около 148 млн находятся в Европе [5].

В настоящее время предлагаемый подход к интерпретации уровней Лп(а) заключается в объединении уровня Лп(а) с исходным глобальным риском развития атеросклеротических ССЗ у человека. Например, уровень Лп(а) 100 мг/дл (~250 нмоль/л) почти удваивает риск ССЗ, независимо от исходного риска. Однако величина абсолютного риска выше у лиц с исходным более высоким риском по сравнению с теми, у кого исходный риск ниже. Таким образом, в настоящее время Лп(а) считается «усилителем риска».

Лп(а) состоит из ЛПНП-подобной частицы, в которой апобелок(а) (апо(а)) посредством одной дисульфидной связи ковалентно связан с апобелком В100 (апоВ-100) [6]. Структура Лп(а) имеет сходство с ЛПНП: 46% массы Лп(а) составляют эфиры холестерина, 17-29% – белковые компоненты, 17-24% – фосфолипиды, 6-9% – свободный холестерин, 4-8% – триглицериды. Основной компонент ЛПНП имеет липидное ядро, образованное эфирами холестерина и триглицеридами, которое окружено слоем неэстерифицированного холестерина, фосфолипидов и молекулы аполипопротеина В-100. Несмотря на сходство с ЛПНП, Лп(а) не взаимодействует с рецепторами ЛПНП на гепатоцитах и не удаляется печенью. Синтез Лп(а) происходит в печени [7], а выведение осуществляется преимущественно почками. Скорость продукции Лп(а) обратно пропорциональна размеру изоформы. Частицы Лп(а), содержащие более мелкие изоформы апо(а), быстро синтезируются, а разлагаются медленнее, чем частицы, содержащие более крупные изоформы. Общая концентрация Лп(а) в сыворотке зависит преимущественно от скорости образования частиц, а не от скорости катаболизма. Учитывая это, концентрация сывороточного Лп(а) может варьировать в значительном диапазоне [8]. В одном из исследований было установлено, что уровни апоА и апоВ у пациентов, находящихся на гемодиализе, значительно ниже, чем у здоровых людей, при этом разницы в скорости их синтеза не обнаружено [2, 3]. В отличие от других липопротеинов, Лп(а) минимально реагирует на изменения образа жизни, что позволяет предположить, что уровень Лп(а) – генетически обусловленная особенность [9]. Исследования, проведенные у близнецов и членов одной семьи, показали, что факт наследственного влияния на Лп(а) очень высок и составляет от 70 до 90% [10].

Хотя уровень Лп(а) в плазме в значительной степени детерминирован генетически, ряд исследований свидетельствуют о том, что некоторые негенетические факторы – функция почек, пол, дисбаланс гормонов, воспаление – также могут оказывать влияние на уровень Лп(а) [11].

Хроническое заболевание почек приводит к увеличению уровня Лп(а), который зависит от типа заболевания (присутствует или нет нефротический компонент) и от типа лечения (перитонеальный диализ связан с более высокими концентрациями, чем гемодиализ) [12]. Характерно, что у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ,

Лп(а) увеличивается только у людей с большими изоформами апо(а). Это может объяснить, почему изоформа апо(а) у данной группы пациентов важнее для определения риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем концентрация Лп(а). Другой пример – наличие сахарного диабета 2 типа. Исследования показали, что у многих пациентов, имеющих данное заболевание, концентрации Лп(а) низкие (<1 мг/дл), чаще встречаются большие изоформы апо(а), которые обычно связаны с низкими уровнями Лп(а) [13].

Частицы Лп(а) имеют диаметр менее 70 нм. Это позволяет им легко проникать через эндотелиальный барьер, где, подобно ЛПНП, Лп(а) накапливаются и повышают риск ССЗ [3]. Лп(а) инициирует воспаление в артериальной стенке, а при имеющейся ишемической болезни сердца высокие уровни Лп(а) были связаны с ускоренным прогрессированием коронарного кальция и некротическими изменениями ядра атеросклеротической бляшки [14].

После окисления внутри атеросклеротической бляшки частицы Лп(а) фагоцитируются макрофагами, приводя к трансформации последних в пенистые клетки. В результате происходит высвобождение провоспалительных цитокинов. Дополнительно повышают риск сердечно-сосудистых осложнений окисленные фосфолипиды, которые в основном переносятся Лп(а), ковалентно связаны с белком апоА и выступают в качестве основных факторов в провоспалительных и прокальцифицирующих эффектах Лп(а) [3]. Лп(а) участвует в развитии атеросклеротического процесса путем стимулирования пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и возникновения дисфункции эндотелия [15]. Определение в атеросклеротических бляшках коронарных артерий апо(а) подтверждает атерогенные качества Лп(а) [3].

Концентрация Лп(а) в плазме демонстрирует широкие индивидуальные различия в общей популяции от <1 мг/дл до >1000 мг/дл [16].

Тем не менее, уровень Лп(а) в плазме остается относительно постоянным в течение жизни. К пятилетнему возрасту он достигает стабильных значений и остается таким в течение всей жизни [17]. Существуют и половые различия: концентрация Лп(а) обычно на ~5-10% выше у женщин, чем у мужчин. В ряде исследований показано, что уровень Лп(а) остается постоянным только у мужчин, в то время как у женщин он имеет тенденцию незначительно увеличиваться с возрастом после менопаузы [18]. В Копенгагенском исследовании населения среди >70000 человек уровни Лп(а) в целом были одинаковыми у мужчин и женщин в возрасте от 20 до 49 лет, но в среднем на 17% выше у женщин в возрасте от 50 лет. Уровень Лп(а) индивидуален у каждого человека, может различаться у разных людей в 1000 раз. Имеются различия в концентрации Лп(а) среди этнических групп: уровень, как правило, выше у лиц африканского происхождения по сравнению с популяциями европейского или азиатского происхождения. Высокая степень гетерогенности структуры

данной молекулы позволяет предполагать, что количественные показатели Лп(а) разные у лиц не только разных рас, но и в разных популяциях одной и той же расы [3].

Некоторые авторы высказывают предположение, что различия между популяциями могут быть обусловлены разными вариантами гена Лп(а) [2]. Соответственно, более высокий уровень Лп(а) в плазме можно считать генетической особенностью, которая в значительной степени контролируется генетическими вариантами гена Лп(а).

Ген, ответственный за продукцию Лп(а), расположен на длинном плече 6-й хромосомы в положениях 26 и 27 (6q26-27). Характерная особенность данного гена – высокая степень полиморфизма. Ген кодирует белковый домен, называемый «крингл» (К), который произошел от гена плазминогена [19].

Крингл-домены представляют собой автономные белковые участки, которые складываются в петли, стабилизируемые дисульфидными связями. Основная их роль – участие в межбелковых взаимодействиях коагуляционного каскада, а также связывание разных медиаторов (взаимодействие протеинов и фосфолипидов, биологических мембран).

Ген плазминогена содержит в своем составе пять разных типов крингл-доменов и один протеазный домен [3]. С течением времени ген плазминогена был ремоделирован в ген Лп(а); при этом он потерял KI, KII и KIII, сохранил несколько копий KIV и только одну копию KV, а его протеазный домен потерял активность.

Аполипопротеин(а), который входит в состав Лп(а), состоит из неактивного протеазного домена, одного домена KV и некоторого количества доменов KIV, число которых может варьировать в широком диапазоне. Кринглы представляют собой трехпетлевые структурные единицы, содержащие около 77-79 аминокислот [20]. Каждый крингл имеет три дисульфидные связи и своеобразный паттерн сворачивания, который служит связующим элементом для лизина или его аналогов. Типы I и III-X (Крингл IV) существуют только в виде единичных копий, тогда как Крингл IV типа II присутствует у человека в нескольких копиях.

Полиморфизм повторов KIV типа II от 3 до более чем 40 копий объясняет ~30-70% вариабельности концентрации [7, 21]. В результате изменения количества копий существуют разные изоформы Лп(а), которые различаются по количеству структурных повторов в белке апо(а) и, соответственно, имеют вариацию молекулярного веса от 300 до 800 кДа, что в свою очередь обуславливает деление изоформ Лп(а) на малые и крупные. Малые изоформы с небольшим количеством структурных повторов в белке апо(а) (менее 22) обладают наиболее выраженным проатерогенным потенциалом. Эти небольшие и быстро синтезируемые изоформы апо(а) приводят к более высоким концентрациям Лп(а) в сыворотке. Повторы KIV типа II, кодирующие более крупные и медленно синтезирующиеся

изоформы апо(а), приводят к сравнительно более низким концентрациям Лп(а) в сыворотке [10].

Показано, что апо(а), находящийся в составе Лп(а) и имеющий домены KIV, гомологичные доменам плазминогена, конкурирует с плазминогеном за места связывания как на эндотелиальных клетках, так и на фибрине, тем самым вытесняет плазминоген из мест его связывания. В результате этого частицы Лп(а) снижают образование плазмينا, что в свою очередь снижает фибринолиз и ведет к повышенному тромбогенезу [6]. Лп(а) стимулирует синтез эндотелиальными клетками ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). В итоге все это также приводит к снижению фибринолиза за счет уменьшения уровня тканевого активатора плазминогена, необходимого для активации плазминогена.

Исследования, которые имели целью выявить клиническую пользу от рутинного определения уровня Лп(а) в плазме крови, характеризуются многочисленностью, а иногда и противоречивостью. Большинство исследований показало положительную взаимосвязь между Лп(а) и ССЗ [6, 22, 23], однако есть данные, что никакой связи между уровнями Лп(а) и ССЗ якобы вообще нет, но если такая связь и существует, то она весьма слабая [24, 25]. Такие противоречия могут быть обусловлены трудностями корреляции уровней Лп(а), определяемых разными методами. При длительном хранении замороженных препаратов плазмы Лп(а) подвержен деградации, причем в разной степени в зависимости от размера его изоформ [6]. Другие причины противоречивости данных, которые не всегда принимались во внимание, – пол, возраст, расовые различия [6].

Согласно мнению Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association), повышенные уровни Лп(а) выступают в качестве независимого фактора риска атерогенеза и тромбогенеза, увеличивают риск острых коронарных событий на 70% [6]. Повышение уровня Лп(а) выше 75-го перцентиля увеличивало риск развития инфаркта миокарда, а более высокие уровни (>90-го перцентиля) были связаны с повышенным риском сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смертности, ишемического инсульта [26, 27].

С 2013 г. Лп(а) признан фактором риска развития стеноза аортального клапана. Высокий уровень Лп(а) связан с повышенной кальцификацией аортального клапана, особенно у относительно молодых и здоровых людей в возрасте от 45 до 54 лет, у которых увеличивает риск в три раза. Высокий уровень Лп(а) также может способствовать быстрейшему прогрессированию аортального стеноза, приводящему к ранней замене аортального клапана или смерти. Это подтверждается многочисленными эпидемиологическими и генетическими исследованиями [28, 29].

Наиболее сильная связь между концентрациями Лп(а) и сердечно-сосудистыми событиями выявлена для следующих однонуклеотидных

полиморфизмов (SNP) (rs10455872 и rs3798220). Эти два SNP имеют частоту минорных аллелей 7 и 2%, соответственно, и около 15% населения – носители хотя бы одного минорного аллеля двух SNP.

Среди известных вариантов Лп(а) однонуклеотидные полиморфизмы rs10455872 и rs3798220 – представители малых изоформ апо(а) и составляют около 50% от всех малых изоформ [30]. Данные генетические варианты связаны с повышенным уровнем Лп(а) и, соответственно, высоким сердечно-сосудистым риском. Эта закономерность была продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях [7, 9, 27, 31, 32].

Из множества генетических идентифицированных вариантов некоторые (4733G >A и 4925G >A) снижают концентрацию Лп(а) на ~14 и 30 мг/дл и, соответственно, связаны с более низким сердечно-сосудистым риском [33, 34].

В соответствии с европейскими и канадскими рекомендациями уровень Лп(а) у взрослых людей следует измерять по крайней мере один раз, чтобы выявить лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Включение Лп(а) в глобальную оценку риска также может улучшить стратификацию, особенно для лиц с очень высоким Лп(а) [35, 36]. У молодых людей измерение Лп(а) рекомендуется после перенесенного ишемического инсульта или при наличии отягощенного наследственного анамнеза в виде преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний.

Рост концентрации Лп(а) еще больше увеличивает сердечно-сосудистые риски, связанные с повышенными уровнями других липидов. Установлено, что у мужчин коронарный риск с уровнями Лп(а) >20 мг/дл был в 2,7 раза выше, чем у мужчин с низкими концентрациями Лп(а). Степень повышения сердечно-сосудистого риска, вызванная высокими концентрациями Лп(а), была особенно выражена у лиц с уровнем ЛПНП >4,1 и ЛПВП <0,9 ммоль/л. В результате сделан вывод о том, что повышенные концентрации Лп(а) увеличивают коронарный риск, в особенности у мужчин с высокими уровнями ЛПНП и низкими уровнями ЛПВП [6].

Хотя у представителей обоих полов наблюдается сходная связь между высоким уровнем Лп(а) (>40 мг/дл) и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью после 50 лет, более высокие уровни у женщин позволяют предположить, что Лп(а) в этой возрастной группе – относительно более распространенный фактор риска ССЗ, чем у мужчин. Таким образом, данные результаты бросают вызов существующим рекомендациям о том, что только одного измерения Лп(а) достаточно для определения концентрации Лп(а) в течение жизни у женщин [36].

Уровень Лп(а) находится под строгим генетическим контролем, незначительно изменяется в течение жизни и не реагирует на прием гиполипидемических препаратов и соблюдение диеты [3]. Несмотря на то, что обнаружена ассоциация между уровнем Лп(а) и повышенным сердечно-сосудистым риском, до сих пор не хватает

данных, говорящих о том, что снижение содержания Лп(а) способствует значительному улучшению прогнозирования риска ССЗ. Это тема, которая требует дальнейшего изучения.

Не ясно также, насколько необходимо снизить уровень Лп(а), чтобы добиться клинически значимого снижения сердечно-сосудистых событий. Продолжающиеся исследования, в том числе Lp(a)HORIZON (оценка влияния снижения уровня Лп(а) с помощью пелакарсена на основные сердечно-сосудистые события у пациентов с ССЗ), могут дать дополнительную информацию в будущем.

В ряде исследований установлено, что применение статинов приводит к незначительному повышению уровня Лп(а) [37, 38, 39]. Несмотря на данные результаты, по-прежнему рекомендуется продолжение терапии статинами с целью снижения уровня холестерина ЛПНП и частиц, связанных с апоВ, поскольку общая польза для сердечно-сосудистой системы значительно перевешивает любое умеренное увеличение концентрации Лп(а). Представитель ингибиторов абсорбции холестерина, эзетимиб, не влияет на уровень Лп(а) [36, 39]. В исследованиях, проведенных у пациентов с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых событий, перенесших острый коронарный синдром, показано, что ингибиторы PCSK9 имеют большее абсолютное снижение риска атеросклеротических ССЗ в популяциях с более высокими исходными уровнями Лп(а) и фактически снижают Лп(а) на 15-20% у лиц в верхнем квинтиле концентрации Лп(а). Однако в настоящее время ингибиторы PCSK9 не показаны для уменьшения уровня Лп(а) [6, 40, 41]. Обнаружено, что ниацин снижает концентрацию Лп(а), однако, учитывая токсичность и отсутствие явных клинических преимуществ по сравнению со статинами, его назначение не рекомендуется [42]. Аферез липопротеинов – еще одна разновидность возможной терапии, направленной на снижение уровня Лп(а). Этот дорогой метод имеет лишь временные эффекты, но убедительной доказательной базы в предотвращении исходов атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний не имеет [39].

Антисмысловые олигонуклеотиды и малые интерферирующие РНК (миРНК) – новые перспективные методы лечения дислипидемии. Инклизирин, недавно одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США и Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения гиперхолестеринемии, представляет собой миРНК, приводящую к снижению PCSK9 [43]. По сравнению с ингибиторами PCSK9, которые нацелены на уже синтезированный сывороточный PCSK9, инклизирин снижает выработку PCSK9 в печени. Исследования, проведенные на сегодняшний день, показали как значительный, так и продолжительный эффект снижения уровня холестерина ЛПНП при использовании инклизирин, который имеет дополнительное преимущество, заключающееся в необходимости введения только несколько раз в год.

Два новых лекарственных препарата – пелакарсен и олпасиран, направленные на синтез апо(а), – показали многообещающие результаты в воздействии на уровни Лп(а). Пелакарсен – это антисмысловой олигонуклеотид, который предназначен для воздействия на мРНК апо(а) в гепатоцитах. При связывании с мРНК апо(а) как в цитоплазме, так и в ядре пелакарсен подавляет ген и сигнализирует о деградации молекулы мРНК апо(а). Олпасиран, миРНК, действует аналогичным образом. Он предотвращает синтез апо(а) и Лп(а) путем избирательного связывания мРНК апо(а). В недавних исследованиях у пациентов с установленным атеросклеротическим ССЗ олпасиран продемонстрировал значительное снижение уровня Лп(а) [44, 45]. Эффект, как показало дополнительное исследование, сохранялся в течение 6 месяцев. Кроме того, в настоящее время также исследуются пероральные препараты, снижающие уровень Лп(а), такие как мувалаплин [46]. Наблюдения в течение более длительного времени на группах

людей с нарушением липидного обмена позволят точнее сказать, есть ли будущее у пероральной терапии дислипидемии(а).

Выводы

Учитывая, что повышенные уровни Лп(а) связаны с ССЗ и выступают в качестве независимого фактора риска атерогенеза и тромбогенеза, особый интерес представляет изучение роли Лп(а) в развитии сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом. Задача стратификации риска внезапной смерти, развития повторных сердечно-сосудистых событий и выявления новых вероятных предикторов их развития, особенно разных генетических полиморфизмов, в настоящее время остается чрезвычайно актуальной в мировом научном кардиологическом сообществе. Однако вопрос о том, могут ли уровни Лп(а) способствовать значительному улучшению прогнозирования риска ССЗ, остается открытым, требующим дальнейшего изучения.

Литература

- 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике / F. L. J. VISSEREN [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 7. – P. 191-288. – doi: 10.15829/1560-4071-2022-5155. – edn: VQDNK.
- Возможности коррекции высокого уровня липопротеида (а) / М. Б. Ярустовский [и др.] // Креативная кардиология. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 129-46. – doi: 10.24022/1997-3187-2019-13-2-129-146. – edn: NUSBUH.
- Клиническая и патофизиологическая роль липопротеина (а) в развитии атеросклероз-ассоциированных заболеваний / О. В. Цыганкова [и др.] // РМЖ. – 2020. – Т. 28, № 12. – С. 4-8. – edn: JHRWII.
- Тихонов, А. В. Лп(а) липопротеид и атеросклероз / А. В. Тихонов // Атеросклероз. – 2007. – Т. 3, № 1. – С. 3-23. – edn: NXXTHJ.
- NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis / S. Tsimikas [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol. 71, № 2. – P. 177-192. – doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.014.
- Вельков, В. В. Липопротеин (а): новые перспективы для лабораторной диагностики / В. В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2012. – № 4 (44). – С. 37-48.
- Kamstrup, P. R. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease / P. R. Kamstrup // Clin. Chem. – 2021. – Vol. 67, № 1. – P. 154-166. – doi: 10.1093/clinchem/hvaa247.
- Hopewell, J. C. The role of lipoprotein(a) in chronic kidney disease / J. C. Hopewell, R. Haynes, K. Baigent // J. Lipid Res. – 2018. – Vol. 59, № 4. – P. 577-585. – doi: 10.1194/jlr.R083626.
- Nordestgaard, B. G. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: Insights from epidemiology, genetics, and biology / B. G. Nordestgaard, A. Langsted // J. Lipid Res. – 2016. – Vol. 57, № 11. – P. 1953-1975. – doi: 10.1194/jlr.R071233.
- Structure, function, and genetics of lipoprotein (a) / K. Schmidt [et al.] // J. Lipid Res. – 2016. – Vol. 57, № 8. – P. 1339-1359. – doi: 10.1194/jlr.R067314.
- Enkhmaa, B. Non-genetic influences on lipoprotein(a) concentrations / B. Enkhmaa, L. Berglund // Atherosclerosis. – 2022. – Vol. 349. – P. 53-62. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.006.
- Effect of dialysis type on serum lipids, apolipoproteins, and lipoproteins / M. Kanbay [et al.] // Ren Fail. – 2006. – Vol. 28, № 7. – P. 567-571. – doi: 10.1080/08860220600839761.
- Lipoprotein(a) concentration and risks of cardiovascular disease and diabetes / D. F. Gudbjartsson [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2019. – Vol. 74, № 24. – P. 2982-2994. – doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.019.
- Association of lipoprotein(a) with atherosclerotic plaque progression / Y. Kaiser [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2022. – Vol. 79, № 2. – P. 223-233. – doi: 10.1016/j.jacc.2021.10.044.
- Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases / O. Schultz [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, № 12. – P. e14328. – doi: 10.1371/journal.pone.0014328.
- Lipoprotein (a): Structure, pathophysiology and clinical implications / R. C. Maranhao [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. – 2014. – Vol. 103, № 1. – P. 76-84. – doi: 10.5935/abc.20140101.
- Jawi, M. M. Lipoprotein (a) the Insurgent: A New Insight into the Structure, Function, Metabolism, Pathogenicity, and Medications Affecting Lipoprotein (a) Molecule / M. M. Jawi, J. Frohlich, S. Y. Chan // J Lipids. – 2020. – Vol. 2020. – P. 3491764. – doi: 10.1155/2020/3491764.
- Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: The Study of Women's Health Across the Nation / C. A. Derby [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2009. – Vol. 169, № 11. – P. 1352-1361. – doi: 10.1093/aje/kwp043.
- Lipoprotein(a) Where Do We Stand? From the Physiopathology to Innovative Therapy / G. Iannuzzo [et al.] // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9, № 7. – P. 838. – doi: 10.3390/biomedicines9070838.

20. Gabel, B. R. Analysis of the proteolytic activity of a recombinant form of apolipoprotein(a) / B. R. Gabel, M. I. Koschinsky // *Biochemistry*. – 1995. – Vol. 34, № 48. – P. 15777-15784. – doi: 10.1021/bi00048a023.
21. Coassin, S. Lipoprotein(a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: the complexity of genetic variation in the LPA gene / S. Coassin, F. Kronenberg // *Atherosclerosis*. – 2022. – Vol. 349. – P. 17-35. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.003.
22. A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women: the Framingham Heart Study / A. G. Bostom [et al.] // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90, № 4. – P. 1688-1695. – doi: 10.1161/01.cir.90.4.1688.
23. Lipoprotein (a) and coronary heart disease among women: beyond a cholesterol carrier? / I. Shai [et al.] // *Eur Heart J*. – 2005. – Vol. 26, № 16. – P. 1633-1639. – doi: 10.1093/eurheartj/ehi222.
24. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men: the Quebec Cardiovascular Study / B. Cantin [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2002. – Vol. 89, № 6. – P. 662-666. – doi: 10.1016/s0002-9149(01)02336-0.
25. Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoforms: no association with coronary artery calcification in the Dallas Heart Study / R. Guerra [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, № 12. – P. 1471-1479. – doi: 10.1161/01.CIR.0000159263.50305.BD.
26. Kamstrup, P. R. Elevated lipoprotein(a) levels, LPA risk genotypes, elevated lipoprotein(a) levels, LPA risk genotypes, and increased risk of heart failure in the general population / P. R. Kamstrup, B. G. Nordestgaard // *JACC Heart Fail*. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 78-87. – doi: 10.1016/j.jchf.2015.08.006.
27. Langsted, A. Elevated lipoprotein(a) and risk of ischemic stroke / A. Langsted, B. G. Nordestgaard, P. R. Kamstrup // *J Am Coll Cardiol*. – 2019. – Vol. 74, № 1. – P. 54-66. – doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.524.
28. A replicated, genome-wide significant association of aortic stenosis with a genetic variant for lipoprotein(a): meta-analysis of published and novel data / B. J. Cairns [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135, № 12. – P. 1181-1183. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026103.
29. Lipoprotein(a) is robustly associated with aortic valve calcium / Y. Kaiser [et al.] // *Heart*. – 2021. – Vol. 107, № 17. – P. 1422-1428. – doi: 10.1136/heartjnl-2021-319044.
30. Kronenberg, F. Genetic determination of lipoprotein(a) and its association with cardiovascular disease. Convenient does not always mean better / F. Kronenberg // *J Intern Med*. – 2014. – Vol. 276, № 3. – P. 243-247. – doi: 10.1111/joim.12207.
31. Use of lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the national lipid association / D. P. Wilson [et al.] // *J Clin Lipidol*. – 2019. – Vol. 13, № 3. – P. 374-392. – doi: 10.1016/j.jacl.2019.04.010.
32. Lipoprotein(a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American heart association / G. Reyes-Soffer [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2022. – Vol. 42, № 1. – P. e48-e60. – doi: 10.1161/ATV.0000000000000147.
33. A novel but frequent variant in LPA KIV-2 is associated with a pronounced Lp(a) and cardiovascular risk reduction / S. Coassin [et al.] // *Eur Heart J*. – 2017. – Vol. 38, № 23. – P. 1823-1831. – doi: 10.1093/eurheartj/ehx174.
34. Frequent LPA KIV-2 variants lower lipoprotein(a) concentrations and protect against coronary artery disease / J. F. Schachtl-Riess [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2021. – Vol. 78, № 5. – P. 437-449. – doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.037.
35. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach [et al.] // *Eur Heart J*. – 2020. – Vol. 41, № 1. – P. 111-188. – doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
36. 2021 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults / G. J. Pearson [et al.] // *Can J Cardiol*. – 2021. – Vol. 37, № 8. – P. 1129-1150. – doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.016.
37. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials / P. Willeit [et al.] // *Lancet Lond Engl*. – 2018. – Vol. 392, № 10155. – P. 1311-1320. – doi: 10.1016/S0140-6736(18)31652-0.
38. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels / S. Tsimikas [et al.] // *Eur Heart J*. – 2020. – Vol. 41, № 24. – P. 2275-84. – doi: 10.1093/eurheartj/ehz310.
39. Сафарова, М. С. Эволюция взглядов на липопротеид (а): от биомаркера до терапевтической мишени / М. С. Сафарова, М. В. Ежов // *Кардиология*. – 2015. – Т. 55, № 4. – С. 71-82. – doi: 10.18565/cardio.2015.4.71-82. – edn: TXKQLF.
40. Repeat measures of lipoprotein(a) molar concentration and cardiovascular risk / M. Trinder [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2022. – Vol. 79, № 7. – P. 617-28. – doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.055.
41. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement / F. Kronenberg [et al.] // *Eur Heart J*. – 2022. – Vol. 43, № 39. – P. 3925-3946. – doi: 10.1093/eurheartj/ehac361.
42. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy / W. E. Boden [et al.] // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 365, № 24. – P. 2255-67. – doi: 10.1056/NEJMoa1107579.
43. Inclisiran, low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein (a) / N. Katsiki [et al.] // *Pharmaceuticals*. – 2023. – Vol. 16, № 4. – P. 577. – doi: 10.3390/ph16040577.
44. Effect of pelacarsen on lipoprotein(a) cholesterol and corrected low-density lipoprotein cholesterol / C. Yeang [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2022. – Vol. 79, № 11. – P. 1035-46. – doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.032.
45. Association of baseline lipoprotein(a) and percentage of lipoprotein(a) lowering with olpasiran / M. L. O'Donoghue [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2023. – Vol. 81, № 8. – P. 1130. – doi: 10.1016/S0735-1097(23)01574-7.
46. Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein(a) formation: a randomized clinical trial / S. J. Nicholls [et al.] // *JAMA*. – 2023. – Vol. 330, № 11. – P. 1042-53. – doi: 10.1001/jama.2023.16503.

References

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulderst YM, Carballot D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos Abiffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, DI Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozlu L, Tonstad S, et al. 2021 ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):191-288. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5155. edn: VQDNIK. (Russian).

2. Yaroustovsky MB, Abramyan MV, Rogalskaya EA, Komardina EV, Nazarova EI, Grigoryan DA, Podschekoldina OO. Possibilities of correction of elevated lipoprotein (a) levels. *Creative Cardiology*. 2019;13(2):129-146. doi: 10.24022/1997-3187-2019-13-2-129-146. edn: NUSBUH. (Russian).
3. Tsygankova OV, Bondareva KI, Latyntseva LD, Starichkova AA. Clinical and pathophysiological role of lipoprotein (a) in the development of diseases associated with atherosclerosis. *RMJ*. 2020;28(12):4-8. edn: JHRWII. (Russian).
4. Tikhonov AV. Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2007;3(1):3-23. edn: NXXTHJ. (Russian).
5. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM, Moriarty PM, Rader DJ, Remaley AT, Reyes-Soffer G, Santos RD, Thanassoulis G, Witztum JL, Danthi S, Olive M, Liu L. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018;71(2):177-192. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.014.
6. Velkov VV. Lipoprotein (a): new perspectives for laboratory diagnosis. *Kliniko-laboratornyj konsilium*. 2012;4(44):37-48. edn: NBLZTP. (Russian).
7. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Clin. Chem*. 2021;67(1):154-166. doi: 10.1093/clinchem/hvaa247.
8. Hopewell JC, Haynes R, Baigent K. The role of lipoprotein(a) in chronic kidney disease. *J. Lipid Res*. 2018;59(4):577-585. doi: 10.1194/jlr.R083626.
9. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: Insights from epidemiology, genetics, and biology. *J. Lipid Res*. 2016;57(11):1953-1975. doi: 10.1194/jlr.R071233.
10. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J. Lipid Res*. 2016;57(8):1339-1359. doi: 10.1194/jlr.R067314.
11. Enkhmaa B, Berglund L. Non-genetic influences on lipoprotein(a) concentrations. *Atherosclerosis*. 2022;349:53-62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.006.
12. Kanbay M, Delibasi T, Kaya A, Aydogan T, Koca C, Akcay A, Duranay M, Yigitoglu R. Effect of dialysis type on serum lipids, apolipoproteins, and lipoproteins. *Ren Fail*. 2006;28(7):567-571. doi: 10.1080/08860220600839761.
13. Gudbjartsson DF, Thorgerirsson G, Sulem P, Helgadottir A, Gylfason A, Saemundsdottir J, Bjornsson E, Norddahl GL, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Eggertsson HP, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Indridason OS, Palsson R, Jonasson F, Jonsdottir I, Eyjolfsson GI, Sigurdardottir O, Olafsson I, Danielsen R, Matthiasson SE, Kristmundsdottir S, Halldorsson BV, Hreidarsson AB, et al. Lipoprotein(a) concentration and risks of cardiovascular disease and diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(24):2982-2994. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.019.
14. Kaiser Y, Daghem M, Tzolos E, Meah MN, Doris MK, Moss AJ, Kwiecinski J, Kroon J, Nurmohamed NS, van der Harst P, Adamson PD, Williams MC, Dey D, Newby DE, Stroes ESG, Zheng KH, Dweck MR. Association of lipoprotein(a) with atherosclerotic plaque progression. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(3):223-233. doi: 10.1016/j.jacc.2021.10.044.
15. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, Rubbert-Roth A, Hahn M, Krone W, Laudes M. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One*. 2010;5(12):e14328. doi: 10.1371/journal.pone.0014328.
16. Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoprotein (a): Structure, pathophysiology and clinical implications. *Arq. Bras. Cardiol*. 2014;103(1):76-84. doi: 10.5935/abc.20140101.
17. Jawi MM, Frohlich J, Chan SY. Lipoprotein (a) the Insurgent: A New Insight into the Structure, Function, Metabolism, Pathogenicity, and Medications Affecting Lipoprotein (a) Molecule. *J Lipids*. 2020;2020:3491764. doi: 10.1155/2020/3491764.
18. Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers M, Sternfeld B, Matthews KA. 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(11):1352-61. doi: 10.1093/aje/kwp043.
19. Iannuzzo G, Tripaldella M, Mallardo V, Morgillo M, Vitelli N, Iannuzzi A, Aliberti E, Giallauria F, Tramontano A, Carluccio R, Calcaterra I, Di Minno MND, Gentile M. Lipoprotein(a) Where Do We Stand? From the Physiopathology to Innovative Therapy. *Biomedicines*. 2021;9(7):838. doi: 10.3390/biomedicines9070838.
20. Gabel BR, Koschinsky MI. Analysis of the proteolytic activity of a recombinant form of apolipoprotein(a). *Biochemistry*. 1995;34(48):15777-15784. doi: 10.1021/bi00048a023.
21. 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. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.003.
22. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PW, Jenner JL, Ordovas JM, Schaefer EJ, Castelli WP. A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;90(4):1688-1695. doi: 10.1161/01.cir.90.4.1688.
23. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Cannuscio C, Curhan G, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, Ma J. Lipoprotein (a) and coronary heart disease among women: beyond a cholesterol carrier? *Eur Heart J*. 2005;26(16):1633-1639. doi: 10.1093/eurheartj/ehi222.
24. Cantin B, Després JP, Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Bogaty P, Bergeron J, Dagenais GR. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Am J Cardiol*. 2002;89(6):662-666. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02336-0.
25. Guerra R, Yu Z, Marcovina S, Peshock R, Cohen JC, Hobbs HH. Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoforms: no association with coronary artery calcification in the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2005;111(12):1471-1479. doi: 10.1161/01.CIR.0000159263.50305.BD.
26. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) levels, LPA risk genotypes, elevated lipoprotein(a) levels, LPA risk genotypes, and increased risk of heart failure in the general population. *JACC Heart Fail*. 2016;4(1):78-87. doi: 10.1016/j.jchf.2015.08.006.
27. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated lipoprotein(a) and risk of ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):54-66. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.524.
28. Cairns BJ, Coffey S, Travis RC, Prendergast B, Green J, Engert JC, Lathrop M, Thanassoulis G, Clarke R. A replicated, genome-wide significant association of aortic stenosis with a genetic variant for lipoprotein(a): meta-analysis of published and novel data. *Circulation*. 2017;135(12):1181-1183. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026103.

29. Kaiser Y, Singh SS, Zheng KH, Verbeek R, Kavousi M, Pinto SJ, Vernooij MW, Sijbrands EJG, Boekholdt SM, de Rijke YB, Stroes ESG, Bos D. Lipoprotein(a) is robustly associated with aortic valve calcium. *Heart*. 2021;107(17):1422-1428. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319044.
30. Kronenberg F. Genetic determination of lipoprotein(a) and its association with cardiovascular disease. Convenient does not always mean better. *J Intern Med*. 2014;276(3):243-247. doi: 10.1111/joim.12207.
31. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, Orringer CE. Use of lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the national lipid association. *J Clin Lipidol*. 2019;13(3):374-392. doi: 10.1016/j.jacl.2019.04.010.
32. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Heffron SP, Kamstrup PR, Lloyd-Jones DM, Marcovina SM, Yeang C, Koschinsky ML. 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. doi: 10.1161/ATV.000000000000147.
33. Coassin S, Erhart G, Weissensteiner H, Eca Guimarães de Araújo M, Lamina C, Schönherr S, Forer L, Haun M, Losso JL, Köttgen A, Schmidt K, Utermann G, Peters A, Gieger C, Strauch K, Finkstedt A, Bale R, Zoller H, Paulweber B, Eckardt KU, Hüttenhofer A, Huber LA, Kronenberg F. A novel but frequent variant in LPA KIV-2 is associated with a pronounced Lp(a) and cardiovascular risk reduction. *EuroHeart J*. 2017;38(23):1823-1831. doi: 10.1093/eurheartj/ehx174.
34. Schachtl-Riess JF, Kheirkhah A, Grüneis R, Di Maio S, Schoenherr S, Streiter G, Losso JL, Paulweber B, Eckardt KU, Köttgen A, Lamina C, Kronenberg F, Coassin S. Frequent LPA KIV-2 variants lower lipoprotein(a) concentrations and protect against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(5):437-449. doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.037.
35. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
36. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, Francis GA, Genest J, Grégoire J, Grover SA, Gupta M, Hegele RA, Lau D, Leiter LA, Leung AA, Lonn E, Mancini GBJ, Manjoo P, McPherson R, Ngui D, Piché ME, Poirier P, Sievenpiper J, Stone J, Ward R, et al. 2021 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. *Can J Cardiol*. 2021;37(8):1129-1150. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.016.
37. Willett P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, Schwartz GG, Olsson AG, Colhoun HM, Kronenberg F, Drechsler C, Wanner C, Mora S, Lesogor A, Tsimikas S. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet Lond Engl*. 2018;392(10155):1311-20. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31652-0.
38. Tsimikas S, Gortds PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2275-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehz310.
39. Safarova MS, Ezhov MV. The evolution of views on lipoprotein(a): from biomarker to the therapeutic target. *Cardiology*. 2015;55(4):71-82. doi: 10.18565/cardio.2015.4.71-82. edn: TXKQLF. (Russian).
40. Trinder M, Paruchuri K, Haidermota S, Bernardo R, Zekavat SM, Gilliland T, Januzzi Jr, Natarajan P. Repeat measures of lipoprotein(a) molar concentration and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(7):617-628. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.055.
41. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenaault BJ, Berglund L, Dweck MR, Koschinsky M, Lambert G, Mach F, McNeal CJ, Moriarty PM, Natarajan P, Nordestgaard BG, Parhofer KG, Virani SS, von Eckardstein A, Watts GF, Stock JK, Ray KK, Tokgozoglul L, Catapano AL. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3925-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361.
42. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255-67. doi: 10.1056/NEJMoa1107579.
43. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Inclisiran, low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein (a). *Pharmaceuticals*. 2023;16(4):577. doi: 10.3390/ph16040577.
44. Yeang C, Karwatowska-Prokopczuk E, Su F, Dinh B, Xia S, Witztum JL, Tsimikas S. Effect of pelacarsen on lipoprotein(a) cholesterol and corrected low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(11):1035-46. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.032.
45. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, Antonio J. Association of baseline lipoprotein(a) and percentage of lipoprotein(a) lowering with olpasiran. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(8):1130. doi: 10.1016/S0735-1097(23)01574-7/
46. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, Urva S, Suico J, Berg PH, Linnebjerg H, Ruotolo G, Turner PK, Michael LF. Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein(a) formation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(11):1042-53. doi: 10.1001/jama.2023.16503.

LIPOPROTEIN(A) AND ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASES: THE ROLE AND PROSPECTS FOR APPLYING RESEARCH RESULTS

A. R. Pashkovsky¹, V. A. Snezhitskiy², A. V. Janushko¹

¹Grodno Regional Clinical Cardiology Center, Grodno, Belarus

²Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Lipids and lipoprotein particles contribute to the development of atherosclerosis and determine the risk of cardiovascular diseases. In addition to total cholesterol, low- and high-density lipoproteins (LDL, HDL), other lipid mediators also contribute to cardiovascular risk. Lipoprotein(a) (Lp(a)) is one of them. Current guidelines and consensus statements recommend measuring Lp(a) in all adults at least once in their lifetime. Lp(a) consists of an LDL-like particle in which apoprotein(a) is covalently linked to apoprotein B100 through a single disulfide bond. Lp(a) level is a genetically determined feature.

Objective. To analyze the literature on the clinical significance of lipoprotein(a) in the development of cardiovascular diseases.

Material and methods. A total of 46 literature sources were analyzed.

Conclusions. Given the clear literature data indicating the association of Lp(a) with cardiovascular diseases as independent factors of atherogenesis and thrombogenesis, there is particular interest in studying the role of Lp(a) in the development of cardiovascular events.

Keywords: lipoprotein(a), cardiovascular diseases, atherosclerosis, risk factors.

For citation: Pashkovsky AR, Snezhitskiy VA, Janushko AV. Lipoprotein(a) and atherosclerotic cardiovascular diseases: the role and prospects for applying research results. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2024;22(5):399-407. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-5-399-407>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Об авторах / About the authors

*Пашковский Андрей Рышардович / Pashkovsky Andrey, e-mail: andrew.grodno@yandex.by, ORCID: 0009-0000-5144-3475

Снежицкий Виктор Александрович / Snezhitskiy Victor, ORCID: 0000-0002-1706-1243

Янушко Андрей Вячеславович / Janushko Andrej

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 28.06.2024

Принята к публикации / Accepted for publication: 24.09.2024



Фиясь, Александр Тимофеевич. Клиническая гематология : пособие для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1-79 01 01 "Лечебное дело" : рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию / А. Т. Фиясь, В. М. Пырочкин ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", 1-я кафедра внутренних болезней. – Гродно : ГрГМУ, 2024. – 443 с. – ISBN 978-985-595-865-0.

В пособии излагаются современные данные о генетике, этиопатогенезе, клинике, диагностике и лечении анемий, болезней системы гемостаза и гемобластозов. Приводятся основные алгоритмы диагностики и протоколы лечения пациентов с важнейшими нозологическими формами системных заболеваний органов кроветворения с учетом особенностей терапии в разных возрастных группах.

Приведена современная (2016) классификация гемобластозов Всемирной Организации Здравоохранения, а также приведены последние рекомендации по терапии острых и хронических лейкозов, неходжкинских лимфом и паранеоплазий.

Предназначено для студентов учреждений высшего образования, а также может быть использовано в практической работе врачами-интернами и клиническими ординаторами.