
Современные представления о роли липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий. Возможности терапии

**И. Б. Зуева, Г. Г. Бараташвили,
Д. С. Кривоносов, А. В. Буч, С. В. Сидоркевич**

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Зуева Ирина Борисовна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова,
д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: +7 (812)702-68-11.
E-mail: iravit@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
18.05.16 и принята к печати 15.06.16.*

Резюме

Несмотря на адекватную гиполипидемическую терапию, сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Одним из основных факторов, оказывающих влияние на резидуальный риск у пациентов с атерогенной дислипидемией наряду с повышенным уровнем триглицеридов и сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности, является липопротеин (а). В обзоре подробно освещены современные представления о влиянии липопротеина (а) на развитие и прогрессирование атеросклероза, а также основные методы лечения, включая липидаферез.

Ключевые слова: липопротеин (а), гиполипидемическая терапия, липидаферез

Для цитирования: Зуева И. Б., Бараташвили Г. Г., Кривоносов Д. С., Буч А. В., Сидоркевич С. В. Современные представления о роли липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий. Возможности терапии. Артериальная гипертензия. 2016;22(3):232–243. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-232-243.

The role of lipoprotein (a) in the development of cardiovascular events and the therapeutic potential

I. B. Zueva, G. G. Baratashvili,
D. S. Krivonosov, A. V. Buch, S. V. Sidorkevich

V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Irina B. Zueva,
V. A. Almazov Federal North-West
Medical Research Centre, 2 Akkuratov
street, St Petersburg, 197341 Russia.
Phone: +7 (812)702-68-11.
E-mail: iravit@yandex.ru

Received 18 May 2016;
accepted 15 June 2016.

Abstract

Despite adequate lipid-lowering therapy the rate of cardiovascular complications is still high. One of the main factors influencing the residual risk in patients with atherogenic dyslipidemia, along with elevated triglycerides and reduced cholesterol of high density lipoproteins is lipoprotein (a). The paper reviews the current conception of the impact of lipoprotein (a) on the development and progression of atherosclerosis, as well as the main methods of treatment, including lipid apheresis.

Key words: lipoprotein (a), lipid-lowering therapy, lipid apheresis

For citation: Zueva IB, Baratashvili GG, Krivonosov DS, Buch AV, Sidorkevich SV. The role of lipoprotein (a) in the development of cardiovascular events and the therapeutic potential. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(3):232-243. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-232-243.

Введение

По данным предшествующих эпидемиологических исследований и метаанализов уровень в плазме крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и уменьшается на фоне терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, что приводит к снижению риска сердечно-сосудистых событий (ССС).

В ряде исследований показано, что для некоторых групп населения, несмотря на достижение целевого уровня ХС ЛПНП с помощью адекватной гиполипидемической терапии, сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — 60–80%. Этот риск определяют как остаточный (резидуальный), то есть риск макро- и микрососудистых осложнений, который сохраняется у большинства пациентов, несмотря на современные стандарты терапии, включающие оптимальный

контроль показателей уровня ХС ЛПНП, артериального давления и глюкозы крови [1, 2]. По современным представлениям, одним из основных факторов, оказывающим влияние на резидуальный риск у пациентов с атерогенной дислипидемией наряду с повышенным уровнем триглицеридов и сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), является липопротеин (a) — Лп (a) [2–4].

Липопротеин (a) представляет собой комплекс в виде сферических частиц, состоящих из центрального ядра, включающего в себя эфиры холестерина (ХС) и триглицериды, окруженные фосфолипидами, свободным ХС и одной молекулой апоБелка В-100 (апоВ-100). Средний диаметр этих частиц составляет 21,0–26,5 нм, масса — 250–800 кД. В состав Лп (a) входит апоБелок (a) — апо (a), связанный с одной молекулой апоВ-100 при помощи одной дисульфидной связи. Максимальное количество

Лп (а) содержится во фракции с плотностью 1,063–1,120 г/мл.

Апо (а) — уникальный белок, который не обнаруживается ни в одном из других классов липопротеинов и имеет высокую степень гомологии (до 90%) первичной структуры с молекулой плазминогена. [5]. Наличие в своем составе ХС и его эфиров (до 30–45% от общей массы) и одной молекулы апоВ-100 придает Лп (а), с одной стороны, ряд свойств, подобных ЛПНП; с другой стороны, присутствие молекулы апо (а) определяет участие Лп (а) в процессе тромбообразования. Характер структуры позволяет рассматривать Лп (а) как мост между процессами атерогенеза и тромбогенеза [6].

В отличие от других липопротеинов, уровень циркулирующего в крови Лп (а) находится под генетическим контролем гена апо (а) — *LPA*. Ген *LPA* отличается высоким полиморфизмом, что приводит к неоднородности размеров и молекулярной массы Лп (а). Благодаря своей сильной генетической детерминации, уровень Лп (а) стабилен и существенно не зависит от пола, возраста или факторов окружающей среды, что обуславливает связь гиперЛп (а) с риском развития ССЗ на протяжении всей жизни человека, с развитием и прогрессированием атеросклеротического процесса как на ранних, так и на поздних его стадиях [7].

Содержание Лп (а) в крови варьирует в широких пределах, различаясь в популяции в 1000 раз — от 0,1 до 300 мг/дл. Для концентрации Лп (а) характерно неправильное распределение со смещением в сторону более низких значений без половых различий. В европейской популяции медиана Лп (а) составляет 12 мг/дл (интерквартильный размах 5–32 мг/дл) [8]. В российской популяции концентрация Лп (а) составляет в среднем у мужчин — 16 мг/дл (5–44 мг/дл), у женщин — 16 мг/дл (6–48 мг/дл) [9]. Уровень содержания Лп (а) более 25 мг/дл встречается примерно у 30% представителей европеоидной расы [10].

В настоящее время на основании результатов многочисленных исследований уровень Лп (а)

≥ 30 мг/дл принято считать «уровнем повышенного риска», так как при более высоком его значении резко возрастает риск развития ССЗ [10–13]. Была предложена стратификация риска по концентрации Лп (а) в плазме крови (табл.) [14]. Ряд авторов на основании имеющихся результатов исследований о прогностической роли Лп (а) предлагает относить лиц с умеренным риском в категорию лиц с высоким риском ССО при включении в стратификационную модель уровня Лп (а) более 80-го перцентиля [15].

Высокие уровни содержания Лп (а) в крови довольно широко распространены. Так, по данным Graham M. и соавторов (2016), частота выявления Лп (а) в крови более 50 мг/дл достигает 20% в общей численности населения, и еще с большей частотой такие концентрации встречаются у пациентов с ССЗ и аортальным стенозом [16]. Уровень Лп (а) ≥ 30 мг/дл выявляется у 37–40% больных с высоким риском развития ССО и только у 14% лиц низкого риска [17]. По данным Ежова М. В. и соавторов (2011), при хронической ишемической болезни сердца (ИБС) частота высокого уровня Лп (а) среди мужчин достигает 39%, у женщин — 48% [18]. По данным Национальной ассоциации обязательного медицинского страхования врачей в Германии, примерно 70% пациентов обращаются для проведения исследования на определение уровня Лп (а) в связи с наличием выраженной гиперхолестеринемии [19].

В течение последних нескольких десятилетий, на основании целого ряда проспективных популяционных исследований получены убедительные доказательства наличия непрерывной и независимой связи высокого уровня Лп (а) с повышенным риском развития ССЗ и прогрессированием атеросклероза в различных сосудистых бассейнах. По данным крупного метаанализа, в который включено 36 проспективных исследований (n = 126 634 пациентов), была выявлена независимая ассоциация между высоким уровнем Лп (а) с увеличением риска развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 15–25%. При этом риск развития ССЗ, ассоциированный

Таблица

ЗАВИСИМОСТЬ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОТ УРОВНЯ ЛИПОПРОТЕИНА (А) В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Риск сердечно-сосудистых осложнений	Уровень липопротеина (а) в плазме крови (мг/дл/нмоль/л)
Желательный уровень	< 14 мг/дл (< 35 нмоль/л)
Пограничный риск	14–30 мг/дл (35–75 нмоль/л)
Высокий риск	31–50 мг/дл (75–125 нмоль/л)
Очень высокий риск	> 50 мг/дл (>125 нмоль/л)

с повышенным уровнем Лп (а), не был связан ни с высокими уровнями воспалительных маркеров (С-реактивный белок, фибриноген), ни с другими традиционными факторами риска (артериальная гипертензия, семейный анамнез ИБС, курение, ожирение, сахарный диабет, концентрация ХС ЛПНП) [20].

В другом метаанализе, включившем 31 проспективное исследование ($n = 9870$ пациентов), констатировано увеличение риска развития ССО в 1,5 раза у лиц с ИБС и повышенным уровнем Лп (а) [21].

В крупном российском проспективном исследовании установлена прогностическая значимость гиперЛп (а) в развитии ИМ, смертельных исходов, обострений стенокардии с госпитализацией на фоне проводившегося консервативного, эндоваскулярного и хирургического лечения ИБС. Концентрация Лп (а) более 30 мг/дл была ассоциирована с более ранним развитием ИБС как у мужчин (в среднем на 1,2 года), так и у женщин (на 2,7 года). Исследование не выявило связи Лп (а) с основными факторами риска ССО (возраст, семейный анамнез ИБС, артериальная гипертензия, уровень фибриногена и С-реактивного белка, курение, ожирение). В этой же работе продемонстрирована ассоциация повышенного уровня Лп (а) с увеличением риска развития ССО в 1,5 раза в течение 6 лет после эндоваскулярного лечения. В группе консервативного лечения при высокой концентрации Лп (а) отмечено увеличение риска развития ССО в 2,5 раза. Выявлена прямая связь между уровнем Лп (а) и прогрессированием атеросклероза в нативных коронарных артериях, а также развитием рестеноза внутри стентов без лекарственного покрытия в течение первого года после выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [22]. При наблюдении за 361 пациентом с хронической ИБС в течение 10 лет после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) высокое содержание Лп (а) являлось независимым предиктором ССО, увеличивая риск в 3,2 раза [22].

В ретроспективном исследовании большой многонациональной когорты больных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) ($n = 388$) на базе одной липидной клиники (Ванкувер, Канада) с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса изучались взаимосвязи между несколькими известными факторами риска ССЗ, Лп (а) и возрастом развития серьезного случая ССЗ [23]. Было установлено, что концентрация Лп (а) 56 мг/дл и более является независимым фактором риска развития ССС ($p < 0,001$). Другими важными факторами риска были мужской пол ($p < 0,001$) и отношение

уровня общего ХС к ХС ЛПВП ($p = 0,001$). В работе Jansen A. C. с соавторами (2004) у 2400 больных с СГХС уровень Лп (а) более 30 мг/дл приводил к увеличению риска развития ишемических осложнений на 50% [24].

В исследовании AIM-HIGH пациенты с ССЗ и низким уровнем ХС ЛПВП были рандомизированы на группы, получавшие соответственно симвастатин + плацебо и симвастатин + ниацин. Эзетимиб добавляли по мере необходимости пациентам обеих групп с целью поддержания уровня ХС ЛПНП в процессе исследования в диапазоне 40–80 мг/дл. Были использованы отношения риска для оценки взаимосвязи между уровнями апоА-1, апоВ, Лп (а) и ССС в каждой группе лечения. Выявлено, что значения апоВ и апоВ/апоА-1 были значимым предиктором ССС только для группы плацебо. Лп (а) был предиктором ССС в обеих группах пациентов. Авторы сделали заключение, что повышенный уровень Лп (а) сохраняет свою связь с риском ССС на фоне целевых уровней ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л), являясь фактором резидуального риска ССО [25].

На основании анализа объединенных данных двух датских проспективных популяционных исследований (Copenhagen City Heart Study, $n = 10,803$) и Copenhagen General Population Study, $n = 66,877$), показано, что повышенные уровни Лп (а) и соответствующие им генотипы были связаны с повышенным риском развития стеноза аортального клапана (САК) в общей популяции населения. Отмечено скачкообразное увеличение риска САК с ростом уровня Лп (а). Так, концентрации Лп (а) от 67 до 89-го перцентиля (20–64 мг/дл) были связаны с повышением риска развития САК в 1,6 раза; от 90 до 95-го перцентиля (65–90 мг/дл) — в 2 раза и при уровне более 95-го перцентиля (> 90 мг/дл) — в 2,9 раза в сравнении с уровнем менее 22-го перцентиля (< 5 мг/дл; $p < 0,001$). Не выявлено связи между уровнем апоВ-100 с риском САК [26].

В ряде работ продемонстрирована прямая связь между уровнем Лп (а) и прогрессированием коронарного атеросклероза [27–29]. Повышенная концентрация Лп (а) значимо связана с окклюзирующим поражением венозных анастомозов в течение первого года и увеличением в 3 раза риска ССС в отдаленные сроки после операции АКШ [27].

Таким образом, многочисленные исследования свидетельствуют о наличии прямой непрерывной и независимой связи повышенного содержания Лп (а) с высоким риском раннего развития атеросклероза и обусловленных им ССО.

Механизмы метаболизма Лп (а) до настоящего времени до конца не выяснены. Атерогенный потен-

циал гиперЛп (а) может реализовываться как через структурный фрагмент ЛПНП, так и через молекулу апо (а). Предполагаемыми механизмами участия Лп (а) в процессах атерогенеза и рестенозирования считаются: проникновение и накопление Лп (а) внутри сосудистой стенки с последующей индукцией процессов перекисно-радикального окисления, захват частиц Лп (а) сквенджер-рецепторами макрофагов с образованием пенистых клеток; перенос окисленных фосфолипидов, обладающих провоспалительной активностью и индуцирующих активацию макрофагов в интима с продукцией провоспалительных цитокинов; активация экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках с последующим связыванием, миграцией и активацией Т-лимфоцитов, которые усиливают локальную воспалительную реакцию; подавление активации трансформирующего фактора роста β ; опосредованное участие в реализации проапоптотических эффектов в эндотелии артерий; подавление связывания плазминогена с поверхностью эндотелиоцитов и конкурентное связывание с тканевым активатором плазминогена, приводящее к угнетению активации плазминогена, синтеза плазмينا и фибринолиза, ухудшая тем самым фибринолитическую активность и растворение тромбов, потенцирование продукции моноцитарного хемотаксического белка [30–38]. Относительный вклад каждого из этих факторов в развитии атеросклероза до конца не определен.

Учитывая распространенность высоких уровней Лп (а) среди общей популяции людей и больных ССЗ, эффективное снижение уровня Лп (а) представляет собой важную задачу. До настоящего времени медикаментозное лечение гиперЛп (а) в большинстве случаев, является неудовлетворительным. Такие классы гиполипидемических препаратов, как статины, фибраты, эзетимиб, неэффективны в снижении Лп (а). Никотиновая кислота в высоких дозах (2–3 г) уменьшает уровни Лп (а) на 20–30% и, кроме того, оказывает другие потенциальные положительные эффекты — снижение ХС ЛПНП, общего ХС, триглицеридов, повышение уровня ХС ЛПВП [39]. Тем не менее препараты никотиновой кислоты не находят широкого применения в клинической практике [40, 41]. Опыт работы с ниацином указывает на достаточно высокую частоту побочных эффектов в виде мигрени, приливов, симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатотоксичности. В исследовании, посвященном изучению влияния ниацина на липидный профиль больных сахарным диабетом, 21% пациентов не смогли продолжать прием препарата в связи с побочными эффектами, а у 14% причиной нежелания при-

нять ниацин оказался 3-кратный режим назначения препарата [40]. Исследование эффективности ниацина замедленного высвобождения — «Tredaptive» (никотиновая кислота + ларопипрант) показало, что добавление этого препарата к терапии статинами у больных высокого риска несущественно снижает риск основных ССС по сравнению со статинами. Кроме того, было выявлено статистически значимое увеличение числа серьезных несмертельных побочных эффектов в группе пациентов, получавших «Tredaptive» [41].

В последнее время отмечается появление новых классов липотропных препаратов, направленных на снижение уровня ХС ЛПНП и апоВ (антисенсовый олигонуклеотид апоВ-100, АСО апоВ-100, моноклональные антитела к про-протеинконвертазе субтилизин/кексин 9-го типа — PCSK9 мАт, блокатор белка-переносчика триглицеридов), в том числе способных снижать уровень Лп (а) в плазме крови на 20–40%. Однако, с одной стороны, снижение концентрации Лп (а) является неспецифическим эффектом действия указанных препаратов, механизм которого до конца не изучен, с другой — остается нерешенным целый ряд вопросов эффективности и безопасности их применения. Так, главной проблемой безопасности длительного применения блокатора белка-переносчика триглицеридов является риск развития жировой дистрофии печени, который предстоит изучить в последующих долгосрочных проспективных исследованиях [42]. Ингибиторы PCSK9 на данный момент находятся в стадии окончательной оценки клинических исходов [42]. В настоящее время проводятся 4 плацебо-контролируемые испытания третьей фазы по изучению влияния алирокумаба (alirocumab), эволокумаба (evolocumab) и бокоцизумаба (bococizumab, 2 исследования) на конечные кардиоваскулярные точки, включающие более чем 70 000 пациентов. Окончание исследований планируется в 2018 году [43].

Несмотря на отсутствие данных долгосрочных клинических испытаний эффективности и безопасности, два новых препарата из группы ингибиторов PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб) были одобрены в США (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств, FDA) только для использования в качестве дополнения к диете и/или максимально переносимой терапии статинами у взрослых пациентов с гетерозиготной СГХС или с признаками ССЗ, которые нуждаются в дополнительном снижении ХС ЛПНП в сыворотке крови [43].

Препарат АСО апоВ-100 (Мипомерсен, Mipomersen) под торговой маркой «Кинамро»

(«Купамго»), несмотря на одобрение в США, не получил регистрации Европейского Агентства по лекарственным средствам для клинического применения в связи с неблагоприятным профилем безопасности. Ингибиторы микросомального белка — переносчика эфиров холестерина пока не оправдывают возлагавшихся на них надежд. Первый представитель этой группы, торцетрапиб, был снят с программы испытаний после того, как в крупном исследовании было показано увеличение риска смертности и ССС. Еще один ингибитор микросомального белка-переносчика эфиров холестерина, далцетрапиб, не показал наличие преимуществ лечения при промежуточном анализе [44]. В исследовании REALIZE по изучению эффективности и безопасности нового ингибитора микросомального белка-переносчика эфиров холестерина — анацетрапиба также отмечалось небольшое увеличение ССС в основной группе по сравнению с плацебо (2 % против 0 %, $p = 0,1544$). Однако данное исследование не обладало достаточной статистической мощностью для анализа главных клинических конечных точек, и в настоящее время исследование препарата продолжается [44].

В стадии разработки находятся новые специфические препараты для коррекции гиперЛп (а) — антисенсовыи олигонуклеотиды второго поколения. В исследовании на здоровых добровольцах препарат ISIS-Апо (а)Rx, подавляющий синтез апо (а) за счет ингибирования экспрессии мРНК в печени, показал дозозависимое снижение Лп (а) на 39,6 % от исходного уровня в группе 100 мг ($p = 0,005$), 59,0 % в группе 200 мг ($p = 0,001$) и 77,8 % в группе 300 мг ($p = 0,001$). Наибольшее снижение концентрации Лп (а) отмечалось у всех пациентов на 36-й день после ежедневного приема по 300 мг ISIS-Апо (а)Rx и составляло 88,8 %. Однако до внедрения препаратов этой группы требуются долгосрочные клинические исследования [42].

С целью ингибирования биологической активности Лп (а) японские исследователи разработали ДНК-вакцину против апо (а) с помощью целевого воздействия (таргетинга) 12 гидрофильных аминокислот домена IV крингля 2-го типа (KIV-2) апо (а). Коровий белок вируса гепатита В был использован в качестве носителя эпитопа для усиления иммуногенности. В результате проведенных экспериментальных исследований было выявлено, что 2–3-кратная внутримышечная иммунизация анти-апо (а) вакциной трансгенных мышей (на модели лигирования сонных артерий) приводит к значительному ингибированию образования неоинтимы в сонных артериях, существенному снижению

накопления Лп (а) в пораженных участках сосудистой стенки. По заключению авторов механизм ингибирования проатеросклеротического действия Лп (а) реализуется через индукцию синтеза нейтрализующих анти-апо (а) антител в результате вакцинации. При этом не было отмечено появления антител против плазминогена [46]. Это исследование дало первое доказательство того, что проатеросклеротическое действие Лп (а) можно значительно уменьшить с помощью вакцины, направленной против апо (а), что может стать новой потенциальной терапевтической стратегией в лечении ССЗ, связанных с высоким уровнем Лп (а). Однако для успешного завершения работ по испытанию вакцины потребуются длительное время.

Таким образом, в настоящее время единственным и доступным способом эффективного снижения высокого уровня Лп (а) являются методы эфферентной терапии, в частности, аферез липопротеинов, или липидаферез [47, 48].

Липидаферез (ЛА) — одно из направлений экстракорпорального лечебного воздействия на кровь и ее компоненты в составе большой группы технологий эфферентной терапии (син.: терапевтический аферез, гравитационная хирургия крови), направленное на коррекцию липидного состава крови путем удаления атерогенных фракций липопротеинов. По специфичности воздействия ЛА подразделяют на ЛНП-аферез (LDL-apheresis), селективно удаляющий из крови/плазмы все апоВ-100 содержащие липопротеины (ЛПНП, ЛПОНП, Лп (а), триглицериды) и Лп (а)-аферез (Lp (a)-apheresis), специфично удаляющий только Лп (а).

Отличительной чертой ЛА является быстрое и эффективное выведение из организма больших объемов атерогенных фракций липопротеинов, а также изменение соотношения ЛПНП и ЛПВП в плазме крови. По мнению ряда авторов, изменить динамическое равновесие между медленно и быстро обменивающимся пулом холестерина в сторону его выхода из атеросклеротических бляшек может только интенсивное и значительное по объему удаление атерогенных фракций холестерина из организма. Методом выбора для выполнения этой задачи является ЛА [49].

В настоящее время в мировой медицинской практике широко используют несколько методов ЛА. Во-первых, ЛНП-аферез (каскадная плазмофильтрация (КПФ), или липидная фильтрация (ЛФ); гепарин-индуцированная экстракорпоральная ЛНП-преципитация (Heparin-induced Extracorporeal LDL Precipitation, H. E. L. P.); декстран-сульфат адсорбция (ДСА); прямая адсорбция липопротеинов (Direct Adsorption of Lipoproteins, DALI);

ЛНП-иммуносорбция. Во-вторых, Лп (а)-аферез (Лп (а) — иммуносорбция). Из всех указанных технологий ЛА все могут снижать уровень ХС ЛПНП и Лп (а) примерно с одинаковой эффективностью — более 60–80% (от исходной) за процедуру [48, 50, 51].

Каждая из технологий имеет свои преимущества и недостатки. По мнению ряда авторов, наиболее оптимальными по соотношению «цена-качество» являются такие методы, как иммуносорбция (ИС) и КПФ. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы только две технологии: ИС (с использованием иммуносорбентов «ЛНП-Липопак®», «Лп (а)-Липопак®», НПО «ПОКАРД», Россия) и КПФ (с использованием сепараторов компонентов плазмы «Cascadeflo EC-50», «Evaflux 5A»).

Процедуры ЛА являются безопасными и хорошо переносятся пациентами, несмотря на относительно большую ее продолжительность (2–3,5 часа). Все методы ЛА имеют примерно одинаковый профиль безопасности, побочные реакции сходны с теми, которые наблюдаются при проведении других экстракорпоральных процедур.

Heigl F. и соавторы (2015) изучили безопасность и переносимость ЛА при проведении процедур различными методами в течение 6 лет у 118 пациентов. Неблагоприятные реакции регистрировались в 1,1%, сосудистые проблемы — в 2,1%, технические проблемы — в 0,08% случаев. Авторы отмечают хорошую переносимость процедур всеми пациентами [52]. Исследование Н. Vorberg и соавторов (2009) по оценке безопасности ЛА, включающее более чем 2500000 зарегистрированных в мире процедур, подтверждает общую оценку незначительного числа легких и умеренно выраженных побочных эффектов — 3,3%. В основном это проблемы сосудистого доступа, гипотония, аллергические реакции, гематомы после пункции и технические проблемы. Тяжелые реакции, требовавшие госпитализации, не отмечались ни в одном случае [53].

Частота проведения ЛА зависит от ответа на лечение и степени исходной гиперЛп (а). После процедуры афереза уровень Лп (а) начинает возрастать. Степень «отскока» определяется скоростью катаболизма и объемом удаления частиц Лп (а) — с одной стороны, и скоростью синтеза — с другой. Это обстоятельство требует проведения повторных процедур ЛА с интервалами примерно 7–10 дней в течение длительного времени с целью достижения целевых значений и поддержания концентрации Лп (а) на необходимом уровне [54]. В настоящее время продолжительность наблюдения за больными, которым регулярно проводится Лп (а) аферез превышает

20 лет, что свидетельствует о перспективности использования метода в клинической практике [55].

Исследования, посвященные применению ЛА у больных с гиперЛп (а), немногочисленны. Jaeger V. R. и соавторы (2009) провели продолжительное ретроспективно-проспективное когортное исследование с целью оценить возможности снижения сверхвысоких уровней Лп (а) с помощью комбинированной терапии (гиполипидемические препараты в сочетании с ЛА) и влияние ее на предотвращение серьезных коронарных событий — MACE (Major Adverse Cardiac Events — частота серьезных кардиальных событий, включающих смерть, нефатальный ИМ, экстренную и плановую операцию коронарного шунтирования, коронарную ангиопластику) в сравнении с терапией только гиполипидемическими препаратами (статины, эзетимиб, никотиновая кислота, фибраты) в максимально переносимых дозах [56]. ЛА проводили с различными интервалами (1 процедура ЛА через неделю, 2 недели или 10 дней) в течение не менее трех месяцев. Всего в исследовании участвовали 120 пациентов с ССЗ, разделенных на две репрезентативные группы: первая группа получала медикаментозную терапию (n = 78), вторая группа — ЛА + медикаментозная терапия (n = 42). Каждая из групп в свою очередь была подразделена на две подгруппы: в подгруппе А концентрация ХС ЛПНП составила менее 2,59 ммоль/л и в подгруппе В концентрация ХС ЛПНП была более 2,59 ммоль/л. Средняя продолжительность терапии составляла $5,6 \pm 5,8$ и $5,0 \pm 3,6$ года соответственно. Показанием для проведения ЛА была высокая концентрация Лп (а) на фоне максимально переносимой медикаментозной терапии. Проведение ЛНП-афереза привело к снижению концентрации Лп (а) в среднем на 73% с 112 мг/дл до 30 мг/дл ($p = 0,0001$). Это сопровождалось снижением частоты ССО на 87% за пять лет лечения в сравнении с таким же периодом до начала терапии ЛА. Соответствующий среднегодовой показатель MACE на одного пациента в год составил 1,056 против 0,144 после ЛА ($p = 0,0001$) и сокращался соответственно снижению уровня Лп (а). Показано, что изменения уровня Лп (а) и показателя MACE были идентичными в обеих подгруппах пациентов, а содержание ХС ЛПНП не оказывали существенного влияния на снижение MACE. На основании анализа полученных данных авторы пришли к заключению, что ЛА является эффективным и безопасным методом редукции высокого уровня Лп (а) и рекомендовали его проведение пациентам, у которых максимальная медикаментозная терапия неэффективна и не в состоянии предотвратить серьезные ССО.

Ф. Heigl и соавторы (2015) изучили эффективность и безопасность эфферентной терапии у пациентов с ССЗ [57]. В первой группе пациентов ($n = 83$) показаниями для ЛА были рефрактерная к липидснижающим препаратам гиперхолестеринемия + гиперЛп (а), во второй группе ($n = 35$) — изолированная гиперЛп (а) с прогрессирующим течением ССЗ. Использовались различные методы ЛНП-афереза: DALI (25,1% процедур), H.E.L.P. (48,3%), КПФ (26,6%). Все пациенты принимали гиполипидемическую терапию в максимально переносимых дозах. В группе изолированной гиперЛп (а) целевые значения ХС ЛПНП поддерживались на уровне менее 100 мг/дл с помощью лекарственных средств. Анализируемый период от первого ССС до начала афереза составил $6,4 \pm 5,6$ и $6,8 \pm 5,9$ года в группах соответственно. В среднем период проведения регулярного ЛА — 4,9 года. Процедуры проводили один раз в неделю. Степень снижения концентрации Лп (а) за процедуру составляла в среднем 67% ($p < 0,0001$). В результате лечения в первой группе начальная концентрация ХС ЛПНП снизилась на 32,1% ($p < 0,0001$), уровень Лп (а) за этот же период уменьшился на 56,4% ($p < 0,0001$). Во второй группе концентрация Лп (а) на момент анализа снизилась на 53% ($p < 0,0001$), содержание ХС ЛПНП уменьшилось на 22,7% ($p < 0,0001$). Анализ МАСЕ в преаферезный период в среднем по всем пациентам показал его постоянное увеличение за 6 лет до ЛА от 0,04 на пациента в год до 0,9 — за 1 год. Начальный риск для пациентов с высоким уровнем ХС ЛПНП составил 0,65, для пациентов с Лп (а) — 1,49. После начала ЛА этот показатель снизился с 0,15 на пациента в год (в первый год лечения) до 0,02 — на шестой год периода аферезного лечения. Среднегодовой риск серьезных коронарных событий по всем пациентам сократился на 79,7% ($p < 0,0001$). Анализ в подгруппах показал снижение этого показателя на 73,7% ($p < 0,0001$) у пациентов с тяжелой гиперЛНП + гиперЛп (а) и на 90,4% ($p < 0,0001$) у пациентов с изолированной гиперЛп (а). Серьезные осложнения при проведении ЛА не отмечались на протяжении всего периода лечения. Авторы пришли к выводу, что регулярный и долговременный ЛА с целью редукции Лп (а) у больных с высоким риском ССО является эффективным, безопасным и хорошо переносимым методом лечения.

В другом проспективном многоцентровом исследовании Pro (a)LiFe авторы предприняли попытку оценить роль Лп (а) в прогрессировании ССЗ и изучить терапевтическую эффективность ЛА у 170 пациентов с гипер-Лп (а) (средняя концентрация 104,9 мг/дл) и прогрессирующим ССЗ [58].

Два года до начала ЛА были выбраны в качестве основного периода ретроспективного анализа. Все больные получали липидснижающие препараты в максимально эффективных дозах. Процедуры проводились еженедельно в течение двух лет. Степень редукции Лп (а) за процедуру составила 74%. Частота неблагоприятных ССС сократилась на 78% (с учетом коронарных артерий) и на 74% (с учетом всех сосудистых бассейнов) в конце 2 лет лечения ЛА в сравнении с доаферезным периодом. Было отмечено, что целевой уровень ХС ЛПНП (менее 100 мг/дл), сохранявшийся в течение всего периода исследования, подчеркивает предполагаемую патогенетическую роль Лп (а) в прогрессировании ССЗ у исследованных пациентов. На основании полученных данных авторы пришли к выводу о безопасности и эффективности длительного ЛА в комбинации с максимально переносимой гиполипидемической терапией для предупреждения серьезных ССО у пациентов с высоким содержанием Лп (а) в крови.

В период с 2009 по 2011 годы российскими авторами проводилось проспективное контролируемое исследование у лиц с хронической ИБС ($n = 30$, средний возраст — 54 ± 8 лет) с целью оценки влияния изолированного снижения содержания Лп (а) на прогрессирование коронарного атеросклероза [59]. Все пациенты получали оптимальное медикаментозное лечение (аторвастатин) с поддержанием уровня ХС ЛПНП на уровне $2,2 \pm 0,3$ ммоль, при этом проводившаяся терапия не оказала влияния на высокое содержание Лп (а), которое составляло в среднем 105 ± 37 мг/дл на момент начала ЛА. Больные были распределены (в соотношении 1/1 на группу, продолжившую стандартную медикаментозную терапию (аторвастатин), и группу комбинированной терапии (аторвастатин + ЛА). Специфический Лп (а)-аферез проводился с использованием метода иммуноадсорбции на колонках «Лп (а) Липоак» («Покард», РФ) в режиме 1 раз в неделю в течение 18 месяцев. Специфический ЛА приводил к снижению уровня Лп (а) в среднем на 73% (до 29 ± 16 мг/дл) за процедуру, при отсутствии значимых изменений других параметров липидного профиля. В результате проведенного лечения в группе афереза значения толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ) сонных артерий после 9 и 18 месяцев от начала исследования снизились соответственно на $0,03 \pm 0,09$ мм ($p = 0,05$) и $0,07 \pm 0,15$ мм ($p = 0,01$). В группе аторвастатина не было получено никаких существенных изменений в липидных параметрах после 18-месячного периода. Через два года после окончания исследования ТИМ сонных артерий увеличилась в среднем на $0,02 \pm 0,08$ мм в группе афереза и на $0,06 \pm 0,10$ мм в контрольной группе ($p = 0,033$).

Для определения роли снижения содержания Лп (а) и ХС ЛПНП с целью профилактики рестеноза после ЧКВ группа японских авторов использовала ЛНП-аферез (декстран-сульфат-адсорбция) у 54 пациентов после ангиопластики [60]. В группе комбинированной терапии (аферез + липидснижающие препараты, $n = 29$) пациенты принимали правастатин и никотиновую кислоту в дополнение к ЛА с целью поддержания низких уровней как Лп (а), так и ХС ЛПНП в течение 5 месяцев после ангиопластики. В группе афереза у больных, у которых уровень Лп (а) был снижен более чем на 50%, отмечалась более низкая частота рестеноза в сравнении с пациентами, у которых степень редукции была менее 50% (21,2 против 52,4%, $p = 0,0179$), особенно у пациентов с высоким начальным содержанием Лп (а) — более 30 мг/дл, где наблюдалось снижение частоты рестеноза до 15,0%. В группе комбинированной терапии частота рестеноза составила 11,8% независимо от исходного уровня Лп (а), в том числе в случаях Лп (а) менее 30 мг/дл. Авторы пришли к заключению, что у пациентов с высокой концентрацией Лп (а) его снижение более чем на 50% с помощью ЛНП-афереза является эффективным методом в предотвращении рестеноза после ЧКВ. При этих же условиях (редукция Лп (а) более 50%) ЛНП-аферез в сочетании с гиполипидемическими препаратами представляется более эффективным методом, даже у пациентов с низким уровнем Лп (а). В ряде исследований сравнивали эффективность ЛНП-афереза со стандартной гиполипидемической терапией у пациентов с изолированной гиперЛп (а) и ангиографически документированной стабильной ИБС [61]. В первой группе ($n = 10$) пациентам в дополнение к гиполипидемической терапии проводили ЛНП-аферез с использованием метода DALI с частотой 1 процедура через 1–2 недели в течение 12 месяцев. Показанием к аферезу был уровень Лп (а) более 60 мг/дл. Вторая группа пациентов ($n = 11$) получала специальную программу лечения, включавшую изменение образа жизни, соблюдение диеты, регулярные физические занятия, медикаментозное лечение основного заболевания, а также стандартную гиполипидемическую терапию (статины и/или фибраты), аналогичную первой группе. Начальная концентрация ХС ЛПНП во всех группах не превышала 130 мг/дл. В результате лечения в группе ЛНП-афереза концентрация Лп (а) снизилась в среднем на 57,8 ($p < 0,001$) до уровня ниже 30 мг/дл ($p < 0,001$). Изменения содержания Лп (а) не зависели от таких факторов риска, как курение, артериальная гипертензия, возраст, возраст при первом ССС, начальный уровень Лп (а) и ХС ЛПНП, значение индекса массы тела.

Новые неблагоприятные кардиальные события/вмешательства не отмечались за весь период лечения. В группе стандартной гиполипидемической терапии за этот же период содержание Лп (а) имело тенденцию к увеличению на 14,7% ($p = 0,66$).

Таким образом, повышенный уровень Лп (а) является важным, независимым, но не до конца изученным фактором риска раннего развития ССЗ и прогрессирования атеросклероза. Уровень Лп (а) должен приниматься во внимание при разработке алгоритмов по лечению ССЗ. В настоящее время ЛА остается наиболее эффективным средством снижения уровня Лп (а), хотя медикаментозные методы лечения активно разрабатываются. Несмотря на то, что в последние годы отмечается растущее количество доказательств того, что «агрессивная» коррекция гиперЛп (а) приводит к улучшению клинических исходов сердечно-сосудистой патологии, эффективность влияния ЛА на атеросклероз в настоящее время трудно оценить с позиций доказательной медицины из-за отсутствия двойных слепых, рандомизированных исследований. Большинство работ являются неконтролируемыми с небольшим числом включенных пациентов [52–63]. Консенсус Европейского общества атеросклероза на основании уже имеющихся данных рекомендует дальнейшее проведение международных исследований с целью оценки атеротромботического риска Лп (а), изучения механизмов, с помощью которых Лп (а) способствует развитию и прогрессированию ССЗ, определения клинической пользы изолированного снижения высокого содержания Лп (а) для первичной и вторичной профилактики атеросклероза и его осложнений с помощью хорошо подготовленных проспективных рандомизированных контролируемых исследований [62]. Весьма интересным представляется проспективное, рандомизированное контролируемое перекрестное исследование с целью оценки эффективности ЛА у пациентов с рефрактерной стенокардией и высоким уровнем Лп (а). Планируется проведение рандомизации больных на группы ЛА и «мнимого» ЛА («sham apheresis»). Будут исследоваться, в частности, перфузия миокарда, выраженность атеросклероза сонных артерий, функция сосудистого эндотелия, тромбообразование, содержание окисленных фосфолипидов и антител к ним, выраженность симптомов заболевания, качество жизни в начале и в конце лечения [63]. По-видимому, по окончании исследования будут получены ответы о механизмах влияния ЛА на атеросклеротический процесс.

Нет пока единого мнения о целевом уровне Лп (а). По данным ряда экспертов, терапевтической

целью является достижение значений Лп (а) в плазме крови ниже 50 мг/дл и даже менее 30 мг/дл [64]. С другой стороны, некоторые авторы указывают на увеличение атеросклеротического риска при уровнях Лп (а) в плазме ниже 10 мг/дл [65–67].

На основании вышеизложенного нам представляется, что ЛА заслуживает пристального внимания со стороны врачей, занимающихся проблемами ССЗ. Продолжение научных исследований по изучению влияния ЛА на течение сердечно-сосудистой патологии необходимо для окончательного решения целого ряда вопросов (у каких пациентов и с какой целью — первичная и/или вторичная профилактика ССЗ) необходимо проведение ЛА; до каких значений целесообразно снижать уровень Лп (а); роль избирательного снижения Лп (а) в плазме крови; какие режимы ЛА (изолированный ЛА, ЛА + гиполипидемические лекарственные препараты) необходимо использовать и в каких ситуациях; сравнительная оценка фармакоэкономической эффективности применения ЛА. Не менее важными являются вопросы организации проведения ЛА, их финансирование, создание национального реестра больных с высоким уровнем Лп (а).

Решение указанных проблем может обеспечить внедрение в широкую клиническую практику высокоэффективного терапевтического подхода для первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Зубарева М. Ю., Сусеков А. В. Программа снижения остаточного (резидуального) сосудистого риска: проект R3i (the Residual Risk Reduction Initiative). Часть I. Факторы остаточного риска. Кардиология. 2010;50 (8):76–83. [Zubarev MY, Susekov AV. Reduction program residual (residual) vascular risk: the R3i project (the Residual Risk Reduction Initiative). Part I. risk factors of residual. Kardiologiia. 2010;50(8):76–83. In Russian].
2. Anping Cai, Liwen Li, Zhang Y. Lipoprotein (a): a promising marker for residual cardiovascular risk assessment. Dis Markers. 2013;35(5):551–559.
3. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual risk in dyslipidaemic patients. Diab Vasc Dis Res. 2010;2:319–335.
4. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgenuth J, Ridker PM, Mora S. Lipoprotein (a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). Circulation. 2014;129(6):635–642.
5. Koschinsky M, Marcovina SM. Lipoprotein (a). In: C. Ballantyne, ed. Clinical lipidology: a companion to Braunwald's heart disease. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. P. 130–143.
6. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein (a), fibrin binding, and plasminogen activation. Arteriosclerosis. 1990;10 (2):240–245.
7. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute workshop on lipoprotein (a) and cardiovascular disease: recent advances and future directions. Clin Chem. 2003;49(11):1785–1796.
8. Virani SS, Brautbar A, Davis BC, Nambi V, Hoogeveen RC, Sharrett AR 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(2):241–249.
9. Ezhov MV, Safarova MS, Afanasieva OI, Kukharchuk VV, Pokrovsky SN. Lipoprotein (a) level and apolipoprotein (a) phenotype as predictors of long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting. Atherosclerosis. 2014;235 (2):477–482.
10. Tsimikas S, Hall JL. Lipoprotein (a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies. J Am Coll Cardiol. 2012;60(8):716–721.
11. Ezov MV, Afanasieva OI, Adamova L. Lipoprotein (a) levels predict myocardial infarction in young men. Atherosclerosis. 2000;51(1):304.
12. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М.: Медицина, 2004. 36 с. [Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations of the Committee of experts of the Russian scientific society of cardiology. Moscow: Medicine, 2004. 36 p. In Russian].
13. Murase T, Okubo M, Amemiya-Kudo M. Impact of markedly elevated serum lipoprotein (a) levels on the risk of coronary heart disease. Metabolism. 2007;56(9):1187–1191.
14. Jayasinghe R, Craig IH, Mohan RKA. Lipoprotein (a) in clinical practice. J Pak Med Assoc. 2014;64 (4):447–450.
15. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein (a) and increased risk of myocardial infarction. J Am Med Assoc. 2009;301 (22):2331–2339.
16. Graham MJ, Viney N, Crooke RM, Tsimikas S. Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein (a) levels in humans. J Lipid Res. 2016;57(3):340–351.
17. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on lipoprotein (a) and cardiovascular disease: recent advances and future directions. Clinical Chemistry. 2003;49 (11):1785–1796.
18. Ежов М. В., Сафарова М. С., Мальчин Ю. Г., Соболева Д. И., Афанасьева О. И., Покровский С. Н. Связь высокого уровня липопротеина (а) с проходимостью коронарных артерий в течение первого года после чрескожных коронарных вмешательств. Клиницист. 2011;1:18–24. [Ezhov MV, Safarova MS, Malchin YG, Sobolev DI, Afanasyeva OI, Pokrovsky SN. Communication high level of lipoprotein (a) patency of the coronary arteries within the first year after percutaneous coronary interventions. Klinitsist = Clinician. 2011;1:18–24. In Russian].
19. National Association of Statutory Health Insurance Physicians (KBV Qualitätsbericht). Quality report. 2013;47–48 [In German].
20. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR et al. Lipoprotein (a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and non-vascular mortality. Emerging risk factors collaboration. J Am Med Assoc. 2009;302 (4):412–423.

21. Bennet A, Di AE, Erqou S, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Woodward M et al. Lipoprotein (a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med.* 2008;168(6):598–608.
22. Ежов М. В., Сафарова М. С., Афанасьева О. И., Ильина Л. Н., Лякишев А. А., Покровский С. Н. Липопротеин (а) как предиктор неблагоприятного прогноза в отдаленные сроки после операции коронарного шунтирования. *Кардиология.* 2011;51(1):18–22. [Ezhov VM, Safarova MS, Afanasieva OI, П'уна LN, Lyakishev AA, Pokrovskiy SN. Lipoprotein (a) as a predictor of adverse prognosis in long-term periods after coronary bypass surgery. *Kardiologiya.* 2011;51(1):18–22. In Russian].
23. Holmes DT, Schick BA, Humphries KH, Frohlich J. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Chem.* 2005;51(11):2067–2073.
24. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med.* 2004;256(6):482–490.
25. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD. Relationship of Apolipoproteins A-1 and B, and Lipoprotein (a) to cardio-vascular outcomes: the AIM-HIGH trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(17):1575–1579.
26. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein (a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(5):470–477.
27. Герасимов А. М., Черкавская О. В., Масленников М. А., Кочетов А. Клеточные механизмы, клинические и морфологические факторы риска развития рестеноза. *Вестн. рентгенол. радиол.* 2011;4:58–65. [Gerasimov AM, Czerkawska OV, Maslennikov MA, Kochetov A. Cellular mechanisms, clinical and morphological risk factors for the development of restenosis. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii = Bulletin of Roentgenology and Radiology.* 2011;4:58–65. In Russian].
28. Morita Y, Himeno H, Yakuwa H, Usui T. Serum lipoprotein (a) level and clinical coronary stenosis progression in patients with myocardial infarction: re-revascularization rate is high in patients with high-Lp (a). *Circ J.* 2006;70(2):156–162.
29. Zairis MN, Ambrose JA, Manousakis SJ, Stefanidis AS, Papadaki OA, Bilianou HI et al. The impact of plasma levels of C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine on the long-term prognosis after successful coronary stenting: The Global Evaluation of New Events and Restenosis After Stent Implantation Study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(8):1375–1382.
30. Harpel PC, Haque NS. Chemokine receptor-8: potential role in atherogenesis. *Isr Med Assoc J.* 2002;4(11):1025–1027.
31. Haque NS, Zhang X, French DL, Li J, Poon M, Fallon JT et al. CC chemokine I-309 is the principal monocyte chemoattractant induced by apolipoprotein (a) in human vascular endothelial cells. *Circulation.* 2000;102(7):786–792.
32. Poon MI, Zhang X, Dunsky K, Taubman MB, Harpel PC. Apolipoprotein (a) is a human vascular endothelial cell agonist: studies on the induction in endothelial cells of monocyte chemotactic factor activity. *Clin Genet.* 1997;52(5):308–313.
33. Lucas AD, Greaves DR. Atherosclerosis: role of chemokines and macrophages. *Expert Rev Mol Med.* 2001;3(25):1–18.
34. Tsimikas SI, Witztum JL. The role of oxidized phospholipids in mediating lipoprotein (a) atherogenicity. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19(4):369–377.
35. Владимирская Т. Э., Швед И. А., Криворот С. Г. Морфологические изменения и апоптоз эндотелиальных клеток коронарных артерий при атеросклерозе. *Кардиология.* 2014;12:44–46. [Vladimirskaia TE, Shved IA, Kryvorot SG. Morphological changes and apoptosis of endothelial cells of the coronary arteries in atherosclerosis. *Kardiologiya.* 2014;12:44–46. In Russian].
36. Hervio L, Girard-Globa A, Durlach V, Anglés-Cano E. The antifibrinolytic effect of Lipoprotein (a) in heterozygous subjects is modulated by the relative concentration of each of the apolipoprotein (a) isoforms and their affinity for fibrin. *Eur J Clin Invest.* 1996;26(5):411–417.
37. Lawn RM, Pearle AD, Kunz LL, Rubin EM, Reckless J, Metcalfe JC et al. Feedback mechanism of focal vascular lesion formation in transgenic apolipoprotein (a) mice. *J Biol Chem.* 1996;271(49):31367–31371.
38. Etingin OR, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC, Nachman RL. Lipoprotein (a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. A potential mechanism in thrombogenesis. *J Biol Chem.* 1991;266(4):2459–2465.
39. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther.* 2010;126(3):314–345.
40. Pan J, Lin M, Kesala RL, Van J, Charles MA. Niacin treatment of the atherogenic lipid profile and Lp (a) in diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2002;4(4):255–261.
41. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, prespecified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J.* 2013;34(17):1279–1291.
42. Sahebkar A, Watts GF. New LDL-cholesterol lowering therapies: pharmacology, clinical trials, and relevance to acute coronary syndromes. *Clin Ther.* 2013;35(8):1082–1098.
43. Aronow WS. PCSK9 Inhibitors. *Cardiovasc Pharm Open Access.* 2015;4:4.
44. Kastelein JJP, Besseling J, Shah S, Bergeron J, Langslet G, Hovingh GK et al. Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (REALIZE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2015;385(9983):2153–2161.
45. Bos S, Yayha R, van Lennep JE. Latest developments in the treatment of lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(6):452–460.
46. Kyutoku M, Nakagami H, Koriyama H, Nakagami F, Shimamura M, Kurinami H et al. Inhibition of neointima formation through DNA vaccination for apolipoprotein (a): a new therapeutic strategy for lipoprotein (a). *Sci Rep.* 2013;3:1600.
47. Khan TZ, Pottle A, Pennell DJ, Barbir MS. The expanding role of lipoprotein apheresis in the treatment of raised lipoprotein (a) in ischaemic heart disease and refractory angina. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2014;29(1):3–12.
48. Borberg H. Comparison of different Lp (a) elimination techniques: a retrospective evaluation. *Transfus Apher Sci.* 2009;41(1):61–65.
49. Лопухин Ю. М., Арчаков А. И., Владимиров Ю. А., Коган Э. М. Холестериноз. М.: Медицина, 1983. 352 с. [Lopukhin YuM, Archakov AI, Vladimirov YA, Kogan EM. Cholesterinosis. Moscow: Medicine, 1983. 352 p. In Russian].
50. Bosch T. Therapeutic apheresis — state of the art in the year 2005. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2005;9(6):459–468.
51. Hovland A, Marcovina S, Hardersen R, Enebak T, Mollnes TE, Lappegård KT. et al. Three different LDL apheresis columns efficiently and equally reduce lipoprotein (a) concentrations in patients with familial hypercholesterolemia and small apolipoprotein (a) particles. *J Clin Apher.* 2012;46(1):73–76.
52. Heigl F, Hettich R, Lotz N, Reeg H, Pflederer T, Osterkorn D et al. Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL — or Lp (a) hyperlipoproteinemia: Findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany. *Atheroscler Suppl.* 2015;18:154–162.
53. Borberg H. 26 Years of LDL — Apheresis: a review of experience transfusion and apheresis. *Science.* 2009;41(1):49–59.

54. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):317–321.

55. Emmrich U, Hohenstein B, Julius U. Actual situation of lipoprotein apheresis in Saxony in 2013. *Atheroscler Suppl*. 2015;18:215–225.

56. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, Roeseler E et al. Group of clinical investigators longitudinal cohort study on the effectiveness of apheresis treatment to reduce high lipoprotein (a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6(3):229–239.

57. Heigl F, Hettich R, Lotz N, Reeg H, Pfledere T, Osterkorn D et al. Clinical benefit of long-term lipoprotein apheresis in patients with severe hypercholesterolemia. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2015;10:8–13.

58. Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Lipoprotein apheresis results in plaque stabilization and prevention of cardiovascular events: comments on the prospective Pro (a) LiFe study. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2015;10 (Suppl):46–50.

59. Сусеков А. В., Афанасьева О. И., Адамова И. Ю., Якишев А. А., Кухарчук В. В., Покровский С. Н. Применение иммуносорбента для селективного снижения уровня липопротеина (а) у больных с коронарным атеросклерозом. *Кардиология*. 1993;32:52–56. [Susekov AV, Afanasieva OI, Adamova IY, Akishev AA, Kuharchuk VV, Pokrovsky SN. The use of immunosorbent for selective reduction of lipoprotein (a) in patients with coronary atherosclerosis. *Kardiologiya*. 1993;32:52–56. In Russian].

60. Yamaguchi H, Lee YJ, Daida H, Yokoi H, Miyano H, Kanoh T et al. Effectiveness of LDL-apheresis in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): LDL-apheresis angioplasty restenosis trial (L-ART). *Chem Phys Lipids*. 1994;67–68:399–403.

61. Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Ferraro PM, Abbolito S et al. Treatment of symptomatic hyperlipidaemia with LDL-apheresis vs. usual care. *Transfus Apher Sci*. 2010;42(1):21–26.

62. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844–2853.

63. Khan TZ, Pottle A, Pennell DJ, Barbir MS. The expanding role of lipoprotein apheresis in the treatment of raised lipoprotein (a) in ischaemic heart disease and refractory angina. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(1):3–12.

64. Dahlen CG. Lipoprotein (a) in cardiovascular disease: Review article and viewpoint. *Atherosclerosis*. 1994;108(2):111–126.

65. Luc G, Bard JM, Arveiler D. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the RIME Study. *Atherosclerosis*. 2002;163(2):377–384.

66. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR. Lipoprotein (a) interactions with lipid and nonlipid risk actors in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(11):2783–2792.

67. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein (a): fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):95–101.

Информация об авторах

Зуева Ирина Борисовна — доктор медицинских наук, руководитель группы когнитивных нарушений ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бараташвили Георгий Григорьевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением клинической трансфузиологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кривонос Денис Сергеевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник группы когнитивных нарушений ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Буч Анна Валентиновна — врач-кардиолог отделения кардиологии № 6 ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сидоркевич Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, главный врач станции переливания крови, заведующий НИЛ трансфузиологии и эфферентной терапии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Irina B. Zueva, MD, Head, Group of Cognitive Impairment, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre;

Georgiy G. Baratashvili, PhD, Head, Department of Clinical Transfusiology, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre;

Denis S. Krivonosov, PhD, Researcher, Group of Cognitive Impairment, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre;

Anna V. Buch, Cardiologist, Department of Cardiology № 6, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre;

Sergey V. Sidorkevich, MD, Head Physician, Station of Blood Transfusion, Head, Research Laboratory of Transfusion and Efferent Therapy, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.