

# Клиническая и патофизиологическая роль липопротеина (а) в развитии атеросклероз-ассоциированных заболеваний

Д.м.н. О.В. Цыганкова<sup>1,2</sup>, К.И. Бондарева<sup>2</sup>, к.м.н. Л.Д. Латынцева<sup>2</sup>, А.А. Старичкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск

<sup>2</sup>НИИТПМ — филиал ИЦИГ СО РАН, Новосибирск

<sup>3</sup>ФИЦ ФТМ, Новосибирск

## РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы данные литературы и клинические рекомендации, отражающие роль липопротеина (а) (Лп(а)) как проатерогенного фактора. Показана распространенность выраженного повышения этого показателя и сделан акцент на уровне сердечно-сосудистого риска у таких пациентов, который сопоставим с таковым при наследственной гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. Проведен обзор имеющихся и разрабатываемых лекарственных средств, оказывающих влияние на Лп(а). Наряду с этим представлено собственное клиническое наблюдение пациентки с уровнем Лп(а) 440,25 нмоль/л (при референсных значениях до 50 нмоль/л), перенесшей в возрасте 45 лет транзиторную ишемическую атаку на фоне ранее не диагностированной артериальной гипертонии. В дальнейшем пациентка имела контролируемую артериальную гипертонию, принимала на регулярной основе комбинированную гипотензивную терапию и розувастатин 10–20 мг/сут с достижением целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности. Несмотря на это, в 54 года перенесла дебют стенокардии напряжения, а в возрасте 56 лет при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга в связи с цервикалгиями были выявлены признаки перенесенного ишемического инсульта в правой гемисфере неизвестной давности, что демонстрирует неблагоприятный вклад высокого уровня Лп(а) в патогенез атеросклероз-ассоциированных заболеваний.

**Ключевые слова:** липопротеин (а), дислипидемия, атеросклероз-ассоциированные заболевания, очень высокий сердечно-сосудистый риск.

**Для цитирования:** Цыганкова О.В., Бондарева К.И., Латынцева Л.Д., Старичкова А.А. Клиническая и патофизиологическая роль липопротеина (а) в развитии атеросклероз-ассоциированных заболеваний. РМЖ. 2020;12:4–8.

## ABSTRACT

Clinical and pathophysiological role of lipoprotein (a) in the development of diseases associated with atherosclerosis

O.V. Tsygankova<sup>1,2</sup>, K.I. Bondareva<sup>2</sup>, L.D. Latyntseva<sup>2</sup>, A.A. Starichkova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

<sup>2</sup>Institute of Internal and Preventive Medicine, the branch of the Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Department of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk

<sup>3</sup>Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk

The article analyzes the literature data and clinical recommendations reflecting the role of lipoprotein (a) (Lp(a)) as a pro-atherogenic factor. The article shows the prevalence of a marked increase in this indicator. It also highlights the level of cardiovascular risk in such patients, which is comparable to that in hereditary heterozygous familial hypercholesterolemia. A review of available and developed medicines affecting Lp(a) was conducted. Along with this, we present our own clinical case of a female patient with a Lp(a) level of 440.25 nmol/l (with reference values up to 50 nmol/l) who experienced a transient ischemic attack at the age of 45 years in the setting of previously underdiagnosed arterial hypertension. Subsequently, the patient had preventable arterial hypertension, took combined antihypertensive therapy and rosuvastatin 10–20 mg/day on a regular basis with the target values achievement of low-density lipoprotein cholesterol. Despite this, at the age of 54, she experienced the onset of angina pectoris, and at the age of 56, magnetic resonance imaging of the brain in connection with cervicgia revealed signs of an ischemic stroke of unknown duration in the right hemisphere. It shows the adverse contribution of Lp(a) high level to the pathogenesis of diseases associated with atherosclerosis.

**Keywords:** lipoprotein (a), dyslipidemia, diseases associated with atherosclerosis, high cardiovascular risk.

**For citation:** Tsygankova O.V., Bondareva K.I., Latyntseva L.D., Starichkova A.A. Clinical and pathophysiological role of lipoprotein (a) in the development of diseases associated with atherosclerosis. RMJ. 2020;12:4–8.

## ВВЕДЕНИЕ

Ведущей причиной развития атеросклероза в настоящее время считается нарушение липидного обмена и холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) как главного показателя для оценки сердечно-сосудистого риска (ССР). Близок к ЛНП липопротеин (а) (Лп(а)), функциональ-

ное и патофизиологическое значение которого до сих пор окончательно не определено, несмотря на большое количество оригинальных и обзорных статей, посвященных этой проблематике начиная с 1963 г., когда частица Лп(а) была впервые описана норвежским профессором в области медицинской генетики Kare Berg.

## Структура Лп(а)

Лп(а) представляет собой частицу ЛНП, содержащую молекулу аполиipoproteина А (апоА), ковалентно связанную с аполиipoproteином В-100 (апоВ) дисульфидной связью (рис. 1) [1].

Уникальность белка апоА заключается в том, что он не обнаруживается более ни в одном из классов липопротеинов и имеет высокую степень гомологии (до 90%) крингл-домену плазминогена. Ген, ответственный за синтез белка апоА, локализован в длинном плече 6-й хромосомы, рядом с геном плазминогена. Однако связи между высоким содержанием Лп(а) и риском венозных тромбозов и тромбоемболий продемонстрировано не было [2]. Крингл-домены — это автономные белковые участки, которые складываются в петли, стабилизируемые дисульфидными связями, и играют большую роль в межбелковых взаимодействиях коагуляционного каскада, а также при связывании различных медиаторов (взаимодействие протеинов и фосфолипидов, биологических мембран). Существует десять типов крингл-доменов. Среди них только тип домена 2 варьирует по числу копий от 2 до 40, что обуславливает наличие множества изоформ белка и гетерогенность структуры Лп(а) в популяции [3]. АпоА гидрофилен и может связываться с поврежденным эндотелием сосудов, как и плазминоген [4]. Частицы Лп(а) имеют диаметр менее 70 нм, легко проникают через эндотелиальный барьер, где, подобно ЛНП, накапливаются и повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5].

## Метаболизм и биологическая роль Лп(а)

Лп(а) синтезируется в печени, там же происходит и его катаболизм. На поверхности гепатоцитов находится множество рецепторов, участвующих в процессе эндоцитоза молекул Лп(а), включая скавенджер-рецепторы В<sub>1</sub> и рецепторы фибриногена [3]. Наряду с печеночным путем деградации, существует и почечный. В проспективном исследовании было обнаружено, что уровень апоА и апоВ у пациентов на гемодиализе значительно ниже, нежели у здоровых наблюдаемых, в то время как различия в скорости их синтеза обнаружено не было [6]. Период полураспада Лп(а) длиннее, чем у ЛНП, и составляет 3,3 сут.

Индивидуальный уровень Лп(а) приблизительно на 90% обусловлен генетически [7]. Единой точки зрения на физиологическую роль Лп(а) не существует, несмотря на большое количество фундаментальных и клинических работ по этой теме. Африканцы отличаются повышенной концентрацией Лп(а), которая в среднем в 7 раз превышает этот показатель у представителей европейской и азиатской популяций [8]. Учитывая высокую гетерогенность структуры данной молекулы, можно предполагать, что значимость Лп(а) различна не только у лиц разных рас, но и в разных популяциях одной и той же расы. А.В. Тихоновым в 1980–1992 гг. проводилось сравнительное исследование уровня Лп(а) в рамках скрининговой программы неорганизованного населения одного из районов г. Новосибирска, коренных жителей Чукотки и Горного Алтая. Было обнаружено, что высокое содержание этого липопротеина более характерно для коренного населения Чукотки, проживающего в экстремальных климатических условиях азиатской части континента. Возможно, это связано с преобладанием в их питании таких пищевых компонентов, как мясо животных и морского зверя, животных жиров [8].

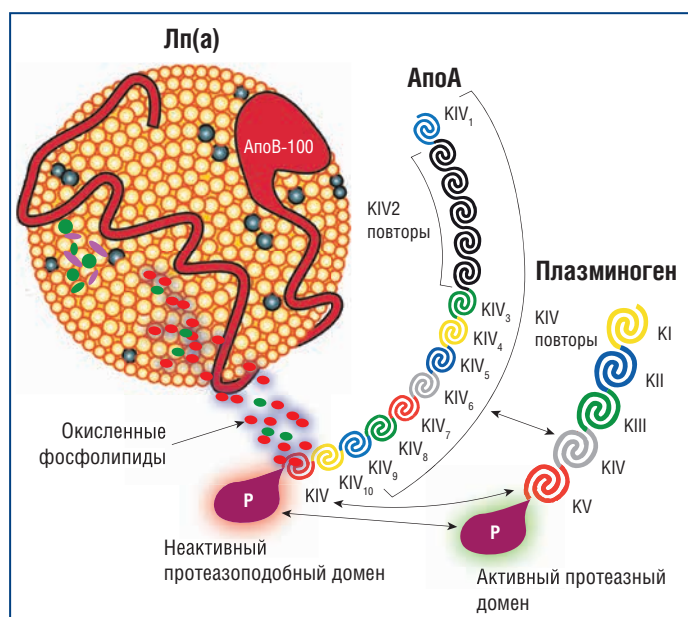


Рис. 1. Структура и состав Лп(а) (адаптировано из [1])

Существует гипотеза, которая предполагает участие Лп(а) в репарации тканей. Предполагается, что доставка ХС к тканям, в которых идет активный процесс репарации, может проходить через связь Лп(а) и фибрина. Из-за структурной гомологии доменов апоА также может обладать качествами различных факторов роста, включая фактор роста гепатоцитов [9].

## Механизмы атерогенеза с участием Лп(а)

Вероятно, атерогенность Лп(а) имеет многоступенчатый характер. Большая масса белков Лп(а) (35% пула) представлена комплексом апоВ/апоА с соотношением по молекулярной массе 2:1. Благодаря наличию такой специфической структуры Лп(а), наряду с ХС ЛНП, может связывать ХС и переносить его в сосудистую стенку [3]. Кроме того, под влиянием апоА высокогидрофобный апоВ приобретает способность растворяться в воде. Комплекс апоА с апоВ задерживает деградацию апоВ через классический рецепторный путь, создавая тем самым предпосылки для его более длительной циркуляции в плазме крови, модификационных изменений и поступления в клетки путем нерегулируемого эндоцитоза.

В свою очередь, Лп(а), легко проникая через эндотелиальный барьер [7], стимулирует экспрессию эндотелиоцитами молекул адгезии, а после окисления внутри атеросклеротической бляшки фагоцитируется макрофагами с трансформацией последних в пенные клетки и высвобождением провоспалительных цитокинов. Окисленные фосфолипиды мембран, которые в основном переносятся Лп(а), ковалентно связаны с белком апоА и обеспечивают дополнительный провоспалительный потенциал плазмы [10]. Дополнительно Лп(а) может стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и способствовать возникновению дисфункции эндотелия. Оба механизма признаны ключевыми в развитии атеросклеротического процесса. Присутствие Лп(а) и его специфических компонентов апоА в атеросклеротических бляшках коронарных артерий еще раз подтверждает его атерогенные качества [3].

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК

Высокая концентрация Лп(а) в плазме крови связана с повышенным риском развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний, однако для большинства пациентов этот показатель является значительно более слабым фактором риска, чем уровень ХС ЛНП. По мнению европейских кардиологов и липидологов, отраженному в последних рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемии (2019 г.), учитывая генетическую детерминированность уровня Лп(а), его крайне высокий уровень ( $>180$  мг/дл, или  $>430$  нмоль/л) может представлять собой новое наследственное нарушение обмена липидов, распространенность которого в 2 раза выше, чем гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, а ССР у таких пациентов тождественны. В этой связи рекомендуется проводить определение уровня Лп(а) хотя бы один раз в жизни у каждого взрослого человека. Измерение Лп(а) также оправданно (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C) у отдельных пациентов с семейным анамнезом преждевременного развития ССЗ, а также в целях реклассификации лиц с пограничным (между умеренным и высоким) уровнем риска, наряду с такими реклассификаторами, как каротидный атеросклероз более 25% и/или коронарный кальциноз более 100 ед. Агатстона [7].

Повышением уровня Лп(а) можно частично объяснить остаточный риск у пациентов, находящихся на адекватной липидснижающей терапии, когда достигаются целевые значения ХС ЛНП [11]. Метаанализ, включающий данные о сердечно-сосудистых исходах 29 069 пациентов, 14 536 из которых получали статины (исследования AFCAPS, CARDS, 4D, JUPITER, LIPID, MIRACL и 4S), показал, что даже на фоне терапии статинами при повышении уровня Лп(а) имелась положительная корреляция с комбинированной конечной точкой (острый коронарный синдром, инсульт или реваскуляризация) в течение трех лет наблюдения. Пациенты, принимавшие симва-, аторва- или розувастатин и имеющие значение Лп(а)  $\geq 50$  мг/дл, характеризовались повышением ССР на 43% в сравнении с теми, у кого показатели Лп(а) были  $<15$  мг/дл, учитывая поправку на иные факторы риска (возраст, пол, наличие ССЗ, сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия (АГ), ХС ЛНП, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП)) [12]. В исследовании случай-контроль было выявлено, что Лп(а) в концентрации  $\geq 50$  мг/дл повышал риск ССЗ в 2 раза у молодых людей (менее 45 лет), в 3 раза у людей средней возрастной группы (45–60 лет), однако не играл значимой роли у пациентов старше 60 лет, что создает теоретические предпосылки для включения этого показателя в модели многофакторного прогнозирования сердечно-сосудистых исходов у пациентов с атеросклероз-ассоциированными заболеваниями, которые сейчас активно разрабатываются [13, 14].

## Липидснижающая терапия и Лп(а)

Уровень Лп(а) находится под строгим генетическим контролем, мало изменяется в течение жизни и значимо не снижается при соблюдении диеты и приеме обычных гиполипидемических препаратов. Несмотря на то, что обнаружена ассоциация между уровнем Лп(а) и повышенным ССР, до сих пор не хватает данных, говорящих о том, что снижение содержания Лп(а) улучшает прогноз [3]. Рандо-

мизированные исследования ниацина и ингибиторов транспортного белка холестерина эфиров (cholesteryl ester transfer protein, CETP), уменьшающих концентрацию Лп(а) на 20–30%, не предоставили доказательств того, что его снижение обеспечивает уменьшение риска развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний сверх того, что ожидается при отмеченном снижении уровня липопротеинов, содержащих апоВ [15].

В то же время последние данные, касающиеся ингибиторов PCSK9, указывают на снижение уровня Лп(а) на 20–30% на фоне терапии этими препаратами, что, возможно, играет определенную роль в интегральном уменьшении ССР, ассоциированного с кумабами [16]. Необходимо отметить, что пациенты с мутациями, обуславливающими снижение количества рецепторов ЛНП, могут не ответить на терапию кумабами [17].

Другой препарат — мипомерсен, антисмысловый олигонуклеотид, чье действие направлено на снижение синтеза апоВ-100-содержащих липидов — ЛНП, Лп(а) — через мРНК. Несмотря на то, что мипомерсен был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 2013 г. в качестве дополнительной терапии при семейной гиперхолестеринемии у пациентов старше 12 лет, Европейское медицинское агентство в том же году отказало в регистрации этого препарата из соображений безопасности, т. к. он вызывал побочные реакции (местные реакции при инъекциях, стеатоз печени, повышение уровня трансаминаз, гриппоподобные реакции). Мипомерсен снижает уровень ЛНП на 26,4%, Лп(а) — на 22,7% [18].

Еще одно направление, обеспечивающее плазменную редукцию Лп(а), — IONIS-APO(a)Rx, антисмысловая олигонуклеотидная молекула, которая избирательно взаимодействует с мРНК апоА. РНКаза H1, распознает дуплекс РНК-ДНК, образующийся, когда ISIS-APO(a)Rx связывается с комплементарной последовательностью мРНК апоА и расщепляет мишень, тем самым уменьшая синтез апоА и предотвращая образование Лп(а) (рис. 2) [19]. В первой фазе исследований на здоровых добровольцах, имеющих уровень Лп(а)  $\geq 25$  нмоль/л, IONIS-APO(a)Rx дозозависимо снижал содержание Лп(а), а при использовании максимальной дозировки препарата в 300 мг достигалось снижение до 77,8% [15].

В настоящее время аферез липидов — единственный метод значительного снижения уровня Лп(а) плазмы ( $>60\%$  за одну процедуру), показавший эффективность в обсервационных исследованиях, однако данный вид терапии является инвазивным и дорогостоящим, что ограничивает его применение в клинической практике [3]. Данные немецкого реестра липидного афереза показывают, что регулярное проведение процедуры у пациентов с высоким уровнем Лп(а) и ХС ЛНП на фоне липидкорректирующей терапии снижает риск сердечно-сосудистых событий [15].

Далее представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее редкость определения содержания Лп(а) даже в условиях «неклассического», прогрессирующего течения ССЗ и актуализирует необходимость включения его в стандарт липидного обследования хотя бы раз в течение жизни у любого взрослого согласно европейским и последним российским рекомендациям «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» [20].



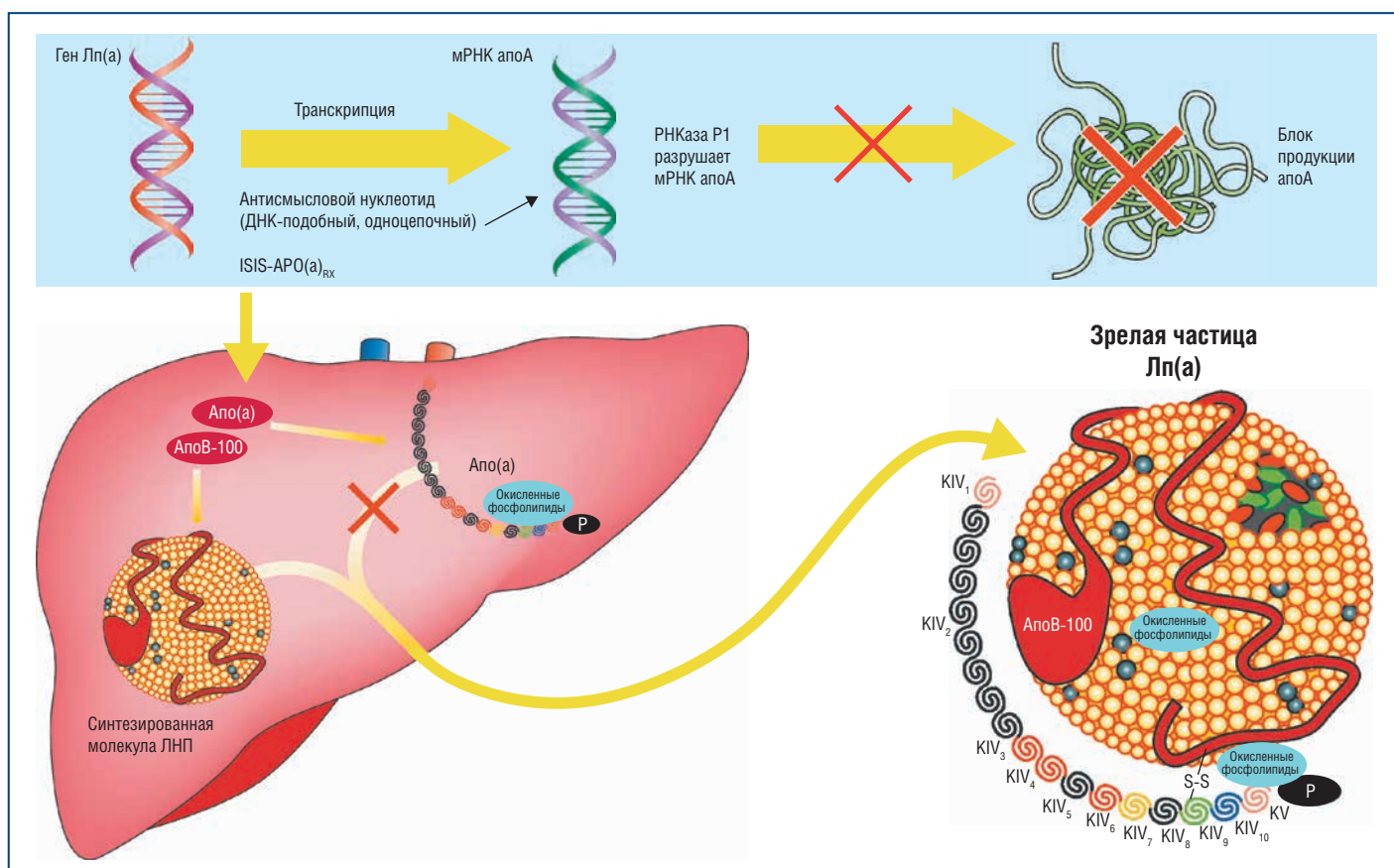


Рис. 2. Механизм, с помощью которого ISIS-APO(a)Rx подавляет синтез апоА 9 (адаптировано из [19])

## Клиническое наблюдение

Пациентка Б., 62 года. В 2003 г. в возрасте 45 лет перенесла транзиторную ишемическую атаку, тогда же впервые была выявлена АГ II степени. В липидограмме: общий ХС 6,1 ммоль/л, ХС ЛНП 4,2 ммоль/л, ХС-ЛВП 1,0 ммоль/л, триглицериды 2,2 ммоль/л. Уровень глюкозы в крови 5,1 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (расчет по формуле СКД-ЕП) 98 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, содержание Лп(а) не определяли.

Семейный анамнез не отягощен, не курит, менструальный цикл регулярный. При осмотре клинически значимой патологии не выявлено, индекс массы тела 28 кг/м<sup>2</sup>. Наряду с ацетилсалициловой кислотой пациентке назначена трехкомпонентная гипотензивная терапия, включающая амлодипин, лозартан и гидрохлортиазид, достигнуты целевые значения артериального давления. Прием розувастатина 10 мг/сут позволил достичь желаемых значений липидного спектра — ХС ЛНП 2,4 ммоль/л (целевое значение ХС ЛНП на тот момент, согласно актуальным клиническим рекомендациям, <2,5 ммоль/л). С 49 лет регистрируется предиабет, принимает пролонгированную форму метформина в дозе 1500 мг/сут.

Несмотря на высокую приверженность медикаментозной терапии, у пациентки в возрасте 54 лет манифестировала ишемическая болезнь сердца (ИБС) в виде стабильной стенокардии напряжения II функционального класса (ФК), снижение толерантности к физической нагрузке. В 56 лет в связи с частыми цервикалгиями, которые беспокоили без связи с повышением артериального давления, проведена магнитно-резонансная томография головного мозга и выявлены множественные мелкие сосудистые очаги раз-

мером 1,5–2,5 мм, признаки перенесенного правополушарного инфаркта мозга: очаги размером 15×20 мм в бассейне пограничного кровоснабжения средней мозговой артерии и передней мозговой артерии. Липидный профиль: ХС ЛНП 2,2 ммоль/л, триглицериды 1,47 ммоль/л.

В ноябре 2019 г. в возрасте 61 года находилась на плановом обследовании с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Гипертоническая болезнь III стадии, АГ III степени, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность I степени (ФК II по NYHA). Хроническая церебральная ишемия, резидуальные явления острого нарушения мозгового кровообращения в правой гемисфере в бассейне пограничного кровоснабжения средней мозговой артерии, передней мозговой артерии. Выраженное повышение содержания Лп(а). Абдоминальное ожирение II степени. Нарушенная толерантность к глюкозе.

Пациентке проведено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: стеноз правой подключичной артерии 20–25%; стеноз на границе средней и дистальной трети левой общей сонной артерии 20–25% за счет гетерогенной атеросклеротической бляшки; пролонгированный стеноз 25% в средней трети левой общей сонной артерии за счет неоднородной атеросклеротической бляшки. Проведено холтеровское мониторирование электрокардиографии: на фоне синусового ритма с частотой сердечных сокращений 135 в минуту зафиксирован единичный эпизод нисходящей депрессии сегмента ST в отведении V3–V5 с амплитудой 0,1 мВ. По данным эхокардиографии: признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции, уплотнение стенок аорты, фракция выброса левого желудочка — 62%.

Общий анализ крови и общий анализ мочи без клинически значимых изменений; скорость клубочковой фильтрации 92 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, гликированный гемоглобин 5,6%, тиротропный гормон 3,5 мМЕ/л. На фоне терапии розувастатином 20 мг/сут в сочетании с эзетемибом 10 мг/сут: ХС ЛНП 1,4 ммоль/л, ХС ЛВП 1,1 ммоль/л, триглицериды 1,7 ммоль/л. Впервые проведенное измерение уровня Лп(а) показало значение 440,25 нмоль/л (при референсных значениях до 50 нмоль/л), что свидетельствует о наследственно обусловленном риске ССЗ, сопоставимом с риском гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. Однако если в последнем случае сроки инициации липидкорректирующей терапии четко определены — у взрослых с момента постановки диагноза, а у детей с 8 лет [10], то при значительном повышении содержания Лп(а) время начала, тактика медикаментозного вмешательства, целевые значения липидов в рамках первичной и вторичной профилактики неизвестны. В настоящее время пациентка продолжает принимать подобранную ей ранее терапию, в т. ч. комбинированную гиполипидемическую (розувастатин 20 мг/сут в сочетании с эзетемибом в стандартной дозе), от предложенной ей замены эзетемива на ингибитор PCSK9 отказалась по финансовым соображениям.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По-видимому, значительное повышение уровня Лп(а) — широко распространенное генетическое заболевание, однако его истинная частота неизвестна в связи с крайне редким определением этой атерогенной частицы. Накопленные данные экспериментальных работ и клинических исследований отражают значимую патогенетическую роль апоА в атерогенезе, в связи с чем в европейских и российских клинических рекомендациях, посвященных дислипидемиям, указывается на необходимость определения уровня Лп(а) по меньшей мере один раз в течение жизни у каждого взрослого человека. Несмотря на это, до настоящего времени не отработаны стратегии ведения пациентов в зависимости от степени повышения Лп(а), в т. ч. при его значительной эскалации до значений >430 нмоль/л.

В приведенном клиническом наблюдении у женщины с уровнем Лп(а) 440,25 нмоль/л, несмотря на высокую комплаентность пациентки и успешный контроль имеющихся модифицируемых факторов риска — АГ, дислипидемии, гипергликемии, наблюдалось прогрессирование церебрального атеросклероза с развитием ишемического инсульта и вовлечением коронарного бассейна, манифестировавшим стабильной стенокардией напряжения еще до 55-летнего возраста. В настоящее время сохраняется острая необходимость разработки протоколов и медикаментозных возможностей курации пациентов с повышенным уровнем Лп(а), который мог бы стать доступным, недорогим, воспроизводимым реклассификатором ССР.

*Работа частично выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.*

## Литература

- Jawi M.M., Frohlich J., Chan S.Y. Lipoprotein (a) the Insurgent: A New Insight into the Structure, Function, Metabolism, Pathogenicity, and Medications Affecting Lipoprotein (a) Molecule. *J Lipids*. 2020;2020:3491764. DOI: 10.1155/2020/3491764.
- Koschinsky M.L., Marcovina S.M. Structure-function relationships in apolipoprotein (a): insights into lipoprotein (a) assembly and pathogenicity. *Curr. Opin. Lipidol*. 2004;15:167–174. DOI: 10.1097/00041433-200404000-00009.
- Wu M.F., Xu K.Z., Guo Y.G. et al. Lipoprotein (a) and atherosclerotic cardiovascular disease: Current understanding and future perspectives. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(6):739–748. doi.org/10.1007/s10557-019-06906-9.
- Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein (a) Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):692–711. DOI:10.1016/j.jacc.2016.11.042.
- 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.
- Albers J.J., Koschinsky M.L., Marcovina S.M. Evidence mounts for a role of the kidney in lipoprotein (a) catabolism. *Kidney Int*. 2007;71:961–962. DOI:10.1038/sj.ki.5002240.
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–188. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Тихонов А.В. Лп(а) липопротеид и атеросклероз. *Атеросклероз. Научно-практический журнал*. 2007;3(1):3–23. [Tikhonov A.V. Lp (a) lipoprotein and atherosclerosis. *Atherosclerosis. Scientific and practical journal*. 2007;3(1):3–23 (in Russ.).]
- Donate L.E., Gherardi E., Srinivasan N. et al. Molecular evolution and domain structure of plasminogen-related growth factors (HGF/SF and HGF1/MSP). *Protein Sci*. 1994;3:2378–2394. DOI: 10.1002/pro.5560031222.
- Boffa M.B., Koschinsky M.L. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein (a) and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:305–318. DOI: 10.1038/s41569-018-0153-2.
- Zhao Y., Delaney J.A., Quek R.G. et al. Cardiovascular disease, mortality risk, and healthcare costs by lipoprotein (a) levels according to low-density lipoprotein cholesterol levels in older high-risk adults. *Clin Cardiol*. 2016;39:413–420. DOI:10.1002/clc.22546.
- Khera A.V., Everett B.M., Caulfield M.P. et al. 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;129:635–642. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004406.
- Rallidis L.S., Pavlakis G., Foscolou A. et al. High levels of lipoprotein (a) and premature acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2018;269:29–34. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.011.
- Ложкина Н.Г., Хасанова М.Х., Куимов А.Д. и др. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST. *Кардиология*. 2017;57(8):28–33. [Lozhkina N.G., Khasanova M. Kh., Kuimov A.D. et al. Multivariate prediction of long-term outcomes in patients undergoing acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation. *Cardiology*. 2017;57(8):28–33 (in Russ.).] DOI:10.18087/cardio.2017.8.10014.
- Vogt A. Lipoprotein (a) — antisense therapy. *Clin Res in Cardiology Suppl*. 2019;14(Suppl 1):51–56. DOI: 10.1007/s11789-019-00096-2.
- O'Donoghue M.L., Fazio S., Giugliano R.P. et al. Lipoprotein (a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation*. 2019;139(12):1483–1492. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
- Бенимetskая К.С., Макаренкова К.С., Цыганкова О.В. и др. Отсутствие эффекта эволюкумаба у молодой женщины с семейной гиперхолестеринемией. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;1:67–71. [Benimetskaya K.S., Makarenkova K.V., Latyntseva L.D. et al. Evolocumab had no effect in young women with familial hypercholesterolemia. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2018;1:67–71 (in Russ.).]
- Fogacci F., Ferri N., Toth P.P. et al. Efficacy and Safety of Mipomersen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs*. 2019;79(7):751–766. DOI: 10.1007/s40265-019-01114-z.
- Graham M.J., Viney N., Crooke R.M., Tsimikas S. Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein (a) levels in humans. *J Lipid Res*. 2016;57(3):340–351. DOI: 10.1194/jlr.R052258.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7–42. [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Russian recommendations VII revision. Journal of atherosclerosis and dyslipidemias*. 2020;1(38):7–42 (in Russ.).] DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.