

© М.О. Пятченков, А.Ш. Румянцев, М.В. Захаров, Е.В. Щербаков, А.Н. Бельских, 2021
УДК 616.61:577.352

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-31-46

*М.О. Пятченков¹, А.Ш. Румянцев^{2,3}, М.В. Захаров¹, Е.В. Щербаков¹,
А.Н. Бельских¹*

ЛИПОПРОТЕИН (а) И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

¹ Кафедра нефрологии и эфферентной терапии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; ² кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; ³ кафедра пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Липопротеин(а) [Лп(а)] представляет собой подкласс липопротеинов, состоящий из богатой холестерином частицы липопротеина низкой плотности (ЛПНП) с одной молекулой аполипопротеина В100, ковалентно связанной дисульфидным мостиком с уникальным гидрофильным высокогликозилированным белком, называемым аполипопротеином а [апо(а)]. К настоящему времени имеется достаточно данных, чтобы рассматривать повышение уровня Лп(а) как причинный и независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и кальцинирующего стеноза аортального клапана (КАК). Содержание Лп(а) в плазме крови может колебаться в широком диапазоне, что преимущественно определяется генетическими факторами. Повышение уровня Лп(а) затрагивает до 30 % населения во всем мире, однако данной категории липидных расстройств в настоящее время не уделяется должного внимания. Определение уровня Лп(а) не входит в стандартный липидный профиль, поэтому значительное количество лиц с гиперлипидемией (а), которые потенциально могли бы получить пользу от лечения, остается недиагностированными. Определенные ограничения по-прежнему связаны с отсутствием стандартизированного метода измерения концентрации Лп(а) и консенсуса в отношении оптимальных его уровней в плазме крови. Несмотря на наличие ограниченных, но статистически значимых данных, свидетельствующих о благотворном влиянии его снижения на клинические исходы, нет единства представлений об оптимальных мерах нормализации уровня Лп(а) в плазме крови. Содержание Лп(а) в сыворотке крови отражает баланс между его синтезом, происходящим в печени, и катаболизмом, в котором, по мнению ряда авторов, значимую роль играют почки. Увеличение содержания Лп(а) отмечается уже на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП), а пациенты с нефротическим синдромом имеют четырехкратное повышение Лп(а) по сравнению со здоровыми лицами. Тем не менее, до конца остается не ясным, в какой степени повышенные уровни Лп(а) будут влиять на сердечно-сосудистый риск у больных с нефропатиями. В данной статье представлены основные сведения относительно взаимосвязи между содержанием Лп(а), нарушениями функции почек и повышенным риском неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Ключевые слова: липопротеин(а), хроническая болезнь почек, кардиоваскулярный риск

*М.О. Pyatchenkov¹, A.Sh. Rumyantsev^{2,3}, M.V. Zakharov¹, E.V. Sherbakov¹,
A.N. Belskykh¹*

LIPOPROTEIN(a) AND KIDNEY DISEASES

¹ Department of nephrology and blood purification Military Medical Academy S.M. Kirov, St. Petersburg, Russian Federation; ² Department of Faculty therapy St. Petersburg University, St. Petersburg, Russian Federation; ³ Department of propaedeutic of internal diseases Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Lipoprotein(a) [Lp(a)] is a subclass of lipoproteins consisting of a cholesterol-rich low-density lipoprotein (LDL) particle with a single apolipoprotein B100 molecule covalently bound (via a disulfide bridge) to a unique hydrophilic high-glycosylated protein called apolipoprotein a [apo(a)]. To date, there is sufficient evidence to consider an increase Lp(a) level as a causal and independent risk factor for cardiovascular disease and calcifying aortic valve stenosis. Plasma concentration of Lp(a) can vary in a wide range, which is mainly determined by genetic factors. Up to 30 % of the world's population has an elevated Lp(a) level, but this category of lipid disorders has not been currently receiving adequate attention. Determining the Lp(a) plasma concentrations is not included in the standard lipid profile, so a significant number of individuals with hyperlipoproteinemia(a) who could potentially benefit from treatment remain undiagnosed. Certain significant obstacles are still associated with the lack of standardized assay for measuring Lp(a) concentrations and a consensus on its optimal levels in blood plasma. Although some limited but statistically significant data suggest a possible benefit of lipoprotein(a) lowering on cardiovascular outcomes, no

Контактная информация:

*Пятченков М.О., 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ. Тел.: +7 (812) 5424314, E-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

Corresponding author:

*Pyatchenkov M.O. 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

specific recommendations were made for the management of that dyslipidemia in the latest guidelines. Plasma Lp(a) levels reflect a balance of Lp(a) synthesis, which occurs in the liver, and catabolism, which is thought to involve the kidney. Lp(a) concentration begins already to increase in the earliest stages of chronic kidney disease, and patients with nephrotic syndrome have a four-fold elevated Lp(a) in comparison to healthy individuals. However, it remains unclear if elevated Lp(a) levels affect cardiovascular risk in patients with kidney diseases. This article summarizes the main data regarding the relationship between Lp(a) content, impaired renal function, and an increased risk of adverse cardiovascular events.

Keywords: lipoprotein(a), kidney diseases, cardiovascular risk

Для цитирования: Пятченков М.О., Румянцев А.Ш., Захаров М.В., Щербаков Е.В., Бельских А.Н. Липопротеин(а) и заболевания почек. *Нефрология* 2021;25(1):31-46. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-31-46

For citation: Pyatchenkov M.O., Rumyantsev A.Sh., Zakharov M.V., Sherbakov E.V., Belskykh A.N. Lipoprotein(a) and kidney diseases. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):31-46. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-1-31-46

Общие представления о липопротеине (а)

Достижения в определении модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет и ожирение, позволили добиться существенных успехов в разработке научно обоснованных подходов к их профилактике и лечению. Однако, несмотря на все достижения, 40 % всех смертей обусловлены кардиоваскулярными причинами [1]. Кроме того, за тот промежуток времени, в течение которого клинические испытания оценивают новые подходы к лечению, только 20–30 % больных получают реальную пользу от этих вмешательств. Другими словами, у лиц, получающих активную терапию, все еще развивается больше сердечно-сосудистых эпизодов, чем предотвращается [2].

Дислипидемия является неперенным участником патогенеза сосудистых изменений. Понятие дислипидемий включает широкий спектр нарушений липидного обмена. Их классифицируют в зависимости от того, уровень каких именно липидов и липопротеидов выходит за пределы нормы. В настоящее время ВОЗ принята классификация гиперлипидемий, предложенная D. Fredrickson в 1965 году, согласно которой выделяют пять хорошо известных ее фенотипов. Однако следует подчеркнуть, что данная классификация не учитывает значения таких важных параметров, как уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и Лп(а) [3]. В настоящее время Лп(а) является наименее изученным среди всех липопротеинов. Результаты исследований с менделевской рандомизацией убедительно демонстрируют, что повышенный уровень Лп(а) имеет сильную причинно-следственную взаимосвязь с высоким риском ССЗ. Тем не менее, полагают, что для большинства людей этот фактор риска является менее значимым, чем ХС ЛНПН [4].

Лп(а) – сферическая, высокополиморфная

частица, сходная по своей структуре с ЛПНП. Основным ее отличием является наличие гидрофильного апо(а) гликопротеина, который через дисульфидный мостик связан с гидрофобным апо-липопротеином В100 (апоВ100). Именно наличие апо(а) частицы придает Лп(а) уникальные метаболические, катаболические и функциональные свойства. Недавние протеомные исследования показали, что, помимо апо(а) и апоВ100, в состав Лп(а) входят также еще 33 белка, которые могут быть вовлечены в процессы липидного обмена, воспаления и коагуляции. Средний диаметр частиц составляет 21,0–26,5 нм, молекулярная масса – 250–800 кД, а плотность от 1,05 до 1,12 г/мл. Следовательно, Лп(а) не может пройти ни через гломерулярный фильтр, ни через диализную мембрану, ни через брюшину [5].

Структура апо(а) имеет высокую степень гомологии с плазминогеном, одним из белков фибринолитической системы, за счет того, что содержит домен неактивной протеазы или серин-протеазы, аминокислотная последовательность которого совпадает с последовательностью плазминогена на 94 %, а также два типа плазминоподобных кринг-доменов, KIV и KV. Каждый кринг-домен включает шесть остатков цистеина, которые образуют три дисульфидные связи, обеспечивающие характерную тройную петлевую структуру крингла. В составе апо(а) KV представлен в единственном варианте, в то время как KIV имеет 10 различных типов (от KIV1 до KIV10). При этом KIV2 может присутствовать в переменных количествах копий (от 12 до 51) с молекулярной массой от 200 до 800 кД, что определяется генетически и делает возможным существование более 40 различных изоформ апо(а) (рис. 1). В зависимости от количества повторов KIV2 выделяют два основных фенотипа апо(а): низкомолекулярный (все изоформы с количеством повторов от 14 до 25) и высокомолекулярный (с количеством повторов 26

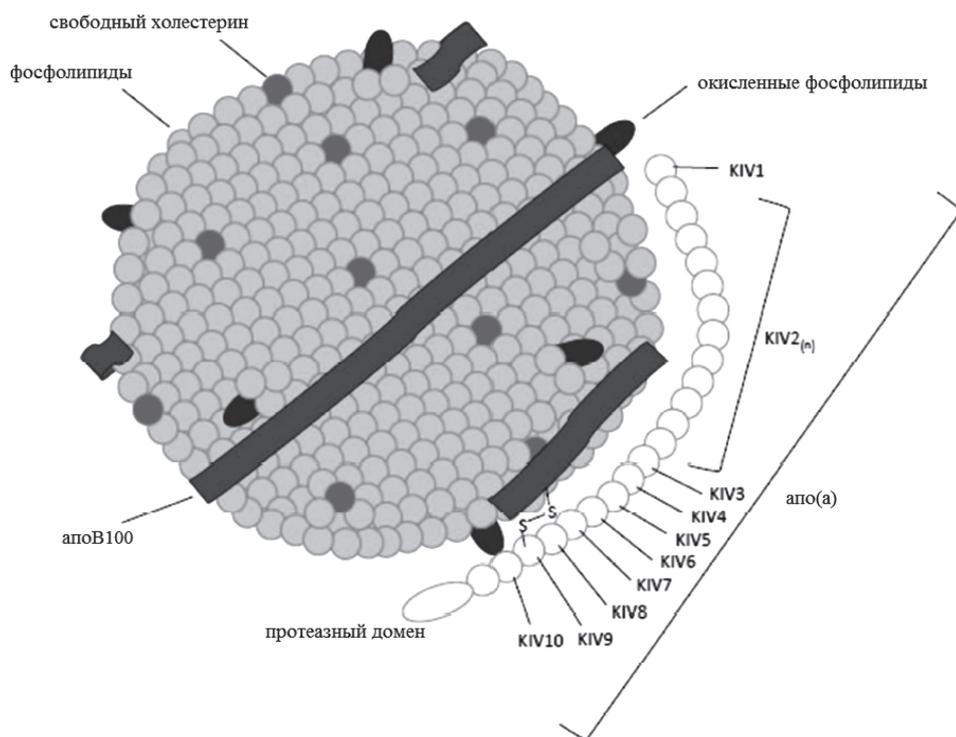


Рисунок 1. Структура липопротеина(а).
 ApoB – аполипопротеин В,
 apo(a) – аполипопротеин а;
 KIV1-KIV10 – различные типы
 крингл IV домена;
 KIV2_(n) – переменное коли-
 чество копий KIV-2 домена.
 Адаптировано из N. Ward и
 соавт. [6].
 Fig. 1. Structure lipoprotein(a).
 ApoB – apolipoprotein B;
 apo(a) – apolipoprotein;
 KIV1-KIV10 – different types of
 kringle IV domain;
 KIV-2_(n) – varying copy numbers
 of KIV2 domain.
 Figure adapted from
 N. Ward et al. [6]

и более). Свыше 80% людей имеют 2 изоформы apo(a) разного размера, а плазменный уровень Лп(а) определяется продукцией apo(a) в каждой изоформе. Существует обратная корреляция между концентрацией Лп(а) и размером изоформы apo(a). Высокое содержание Лп(а) определяет наличие низкомолекулярных изоформ и наоборот [6]. Такая вариабельность размеров является уникальным явлением в отличие от других липопротеинов, обычно имеющих постоянные молекулярные массы.

Биосинтез основных компонентов Лп(а), как уже упоминалось, происходит в печени. При этом мало что известно о доминирующих путях его элиминации. Наиболее часто обсуждаются два потенциальных механизма: печеночный и почечный [7]. Изначально предполагалось участие рецепторов ЛПНП в деградации Лп(а), однако, последующие работы показали, что именно наличие apo(a) компонента, препятствующего конъюгации Лп(а) с рецептором ЛПНП, приводит к более длительному времени его циркуляции в крови, чем ЛПНП [2]. Отсутствие эффекта от приема статинов также подтверждает данную теорию. Недавнее исследование M. Sharma и соавт. продемонстрировало, что рецепторы плазминогена PlgRKT могут участвовать в связывании и интернализации как Лп(а), так и apo(a), таким образом представляя потенциально эффективный механизм их клиренса в печени [8]. Клинические и экспериментальные исследования показали, что

функция почек также, по-видимому, влияет на содержание Лп(а) [9–12]. Тем не менее, несмотря на имеющиеся данные, многие аспекты катаболизма Лп(а) остаются пока неясными.

Содержание Лп(а) в плазме крови имеет тенденцию оставаться стабильным в течение всей жизни и не зависит от приема пищи, характера диеты, уровня физической активности и влияния факторов внешней среды. Женщины более склонны к повышению Лп(а) по сравнению с мужчинами, особенно во время беременности. Уровень его повышается при острых и хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, в то время как у пациентов с заболеваниями печени, сопровождающимися холестазом, часто наблюдаются крайне низкие значения Лп(а) [13].

Уровень Лп(а) преимущественно детерминируется изменениями гена LPA, кодирующего белок apo(a), расположенного на длинном плече 6q2.6–2.7 хромосомы (OMIM 152200). Полиморфизм субъединицы KIV2 является наиболее важным в гене LPA. Именно вследствие высокой генетической изменчивости apo(a), а также участия других генов, связанных с синтезом и метаболизмом Лп(а), его уровни могут различаться более чем в 1000 раз между индивидуумами одной и той же популяции. Кроме того, содержание Лп(а) обладает высокой генетической наследуемостью, оцениваемой в среднем в 75% у европейцев и в 85% у афроамериканцев [14].

Взаимосвязь Лп(а) с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Физиологическая роль Лп(а) длительное время оставалась неясной. Впервые обнаруженный К. Бергом в 1963 году и первоначально считавшийся антигеном группы крови в настоящее время Лп(а) рассматривается как сильный независимый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, включая инфаркт миокарда, внезапную смерть, инсульт, кальцинирующий стеноз аортального клапана (КСАК), облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Данная взаимосвязь была подтверждена результатами многих наблюдательных, эпидемиологических и генетических исследований последнего десятилетия [15–17]. Так, например, метаанализ двух крупных популяционных исследований EPIC-Norfolk и Copenhagen City Heart Study продемонстрировал, что Лп(а) и ЛПНП были независимо ассоциированы с повышенным риском ССЗ [19]. При этом результаты ряда исследований указывают на то, что наиболее сильно данная взаимосвязь проявляет себя у лиц молодого и среднего возраста и нивелируется у пожилых [19].

Учитывая, что концентрация Лп(а) взаимосвязана с этнической принадлежностью, было проведено проспективное исследование MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), в рамках которого наблюдали более чем за 6000 американцами в возрасте от 45 до 84 лет без известных ССЗ. Был выявлен повышенный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности, КСАК у белых пациентов с гиперлиппротеинемией(а). У чернокожих лиц данная ассоциация сохранялась с более высоким риском развития ИБС и тяжелых форм КСАК, а у латиноамериканцев – только с риском ИБС [20]. С. Waldeyer и соавт. в недавнем метаанализе проанализировали данные 56 804 участников из 7 европейских исследований с максимальным сроком наблюдения 24 года. Измерения Лп(а) проводились централизованно в стандартизированной лаборатории. Авторы обнаружили регионарные различия концентрации Лп(а) среди европейского населения. У лиц с Лп(а) более 50 мг/дл по сравнению с теми, у кого показатели были ниже этого порога, авторы обнаружили повышенный риск развития новых ССЗ и основных коронарных событий [21].

Изначально считалось, что повышенные уровни Лп(а) проявляют свои атерогенные свойства только при наличии сопутствующего повышения ЛПНП. Однако результаты таких крупных рандо-

мизированных исследований, как 4S, AIM-HIGH, JUPITER, LIPID и FOURIER, с использованием статинов и ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) показали, что при увеличении концентрации Лп(а) частота неблагоприятных событий выше при любом достигнутом уровне ЛПНП [22–25]. Более того, С. Lamina и соавт. в менделевском рандомизационном анализе установили, что снижение Лп(а) на 65,7 мг/дл (1,75 ммоль/л) дает тот же эффект в значимом влиянии на клинические исходы больных с ИБС, что и снижение ЛПНП на 38,67 мг/дл (1,0 ммоль/л) [26].

Нельзя не отметить, что другие работы продемонстрировали умеренное увеличение риска ССЗ с повышением уровня Лп(а) или не показали его вообще [20]. Такая неоднородность в результатах может быть связана с различиями в дизайне, статистической мощности исследований, методологией определения концентрации Лп(а) и другими причинами. Тем не менее, имеющиеся к настоящему времени данные подтверждают особую роль Лп(а) в качестве независимого фактора риска ССЗ. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования, направленные на более детальное изучение данного вопроса.

Уже более пяти десятилетий внимание многих ученых приковано к изучению потенциальных механизмов, за счет которых повышение Лп(а) приводит к развитию атеросклероза. Уникальная двойственность структуры Лп(а) объединяет в нем патологические свойства ЛПНП и плазминогена, которые, вероятнее всего, лежат в основе разных, но связанных путей атерогенеза. Лп(а), помимо пассивной диффузии через эндотелий, способен связываться с компонентами сосудистой стенки и субэндотелиального матрикса. Это приводит к активации молекул клеточной адгезии, снижению барьерной функции эндотелиальных клеток с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, пролиферации гладкомышечных клеток, индукции экспрессии воспалительных цитокинов и апоптоза. За счет большего сродства Лп(а) к протеогликанам и внеклеточному матриксу по сравнению с ЛПНП он активно поглощается макрофагами, что приводит к образованию пенных клеток, способствуя формированию и прогрессированию атеросклеротических бляшек. Кроме того, имеются данные, указывающие на участие Лп(а) в связывании и транспорте провоспалительных окисленных фосфолипидов [27]. В качестве одного из примеров, подтверждающих данную концепцию, можно привести работу Y. Muramatsu и соавт., ко-

торые с помощью оптической когерентной томографии установили, что повышение содержания Лп(а) свыше 25 мг/дл (0,646 ммоль/л) было ассоциировано с меньшей площадью просвета коронарных артерий и большим числом нестабильных атеросклеротических бляшек [28].

Учитывая сходство между апо(а) и плазминогеном, первоначально считалось, что Лп(а) может выступать в качестве модулятора свертывания крови и фибринолиза, т.е. служить звеном, связывающим процессы атерогенеза и тромбогенеза [29]. Однако данные, подтверждающие протромботическую роль Лп(а), полученные в экспериментах *in vitro*, не нашли должного подтверждения в исследованиях *in vivo*. Кроме того, принимая во внимание тесную связь атеросклероза и тромбоза, оценить непосредственный прокоагулянтный антифибринолитический эффект Лп(а) в повышении риска развития атеротромботических событий представляется весьма сложной задачей [30].

Высокие уровни Лп(а) в общей популяции связаны с повышенным риском КСАК, причем концентрация свыше 90 мг/дл прогнозирует трехкратное увеличение риска. В то же время, у пациентов с уже установленным заболеванием высокая концентрация Лп(а) и окисленных фосфолипидов ассоциирована с ускоренными темпами прогрессирования уже имеющегося стеноза, повышенным риском протезирования клапана и смерти. Механизмы, посредством которых Лп(а) участвует в процессах кальцификации аортального клапана, до настоящего времени до конца не установлены. Можно предположить следующий порядок событий. Известно, что Лп(а) переносит окисленные фосфолипиды с высоким содержанием лизофосфатидилхолина. Аутоксин, секретирующийся интерстициальными клетками клапана, трансформирует лизофосфатидилхолин в лизофосфатидиновую кислоту, которая, в свою очередь, способствует отложению гидроксиапатита кальция в пределах аортального клапана, что приводит к воспалению и минерализации окружающих тканей [31, 32].

Помимо ИБС, Лп(а) может быть фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза в других сосудистых бассейнах. Так, например, в исследовании В. Voden-Albala и соавт. концентрация Лп(а) более 30 мг/дл была достоверно и независимо связана с повышенным риском ишемического инсульта [33]. Метаанализ 31 исследования, включивший 56 010 пациентов с 4609 случаями инсульта, также косвенно подтвердил

эту взаимосвязь [34]. Кроме того, в крупномасштабном проспективном популяционном исследовании EPIC-Norfolk было установлено, что концентрация Лп(а) находится в прямой зависимости с будущим риском госпитализаций и смерти, связанных не только с ИБС, но и с атеросклерозом периферических артерий, независящим от уровня ЛПНП [35].

Скрининг Лп(а) в клинической практике

Пороговым значением, которое обычно используется для определения гиперлипипротемии(а) в клинических исследованиях и на практике, является уровень Лп(а) более 30 мг/дл. Повышение Лп(а) свыше этого уровня считается довольно распространенным явлением. S. Varvel и соавт., проанализировав данные о содержании Лп(а) более чем у полумиллиона пациентов в США, показали, что 35 % из них имели концентрацию Лп(а) >30 мг/дл, а у 24 % субъектов уровни Лп(а) были выше 50 мг/дл [36]. В европейской популяции по предварительным подсчетам уровень Лп(а) >30 мг/дл определяется у 7–26 % населения. Так, например, среди 52898 пациентов одной из клиник в Германии Лп(а) >30 мг/дл был обнаружен у 26,6 % пациентов, при этом 4,6 % имели Лп(а) >98 мг/дл [37].

Необходимо отметить, что взаимосвязь уровня Лп(а) с сердечно-сосудистым риском, вероятнее всего, носит непрерывный и нелинейный характер в отличие от ЛПНП, для которого аналогичная ассоциация является линейной. Исходя из этого, можно предположить, что на популяционном уровне наибольшему риску будут подвержены люди с экстремально высокими уровнями Лп(а). Следовательно, методы лечения, снижающие Лп(а), будут более эффективными только при крайне высоких концентрациях, в то время как статины могут влиять на риск при любом исходном уровне ЛПНП [6, 38, 39].

Вследствие высокополиморфной природы апо(а) точное измерение содержания Лп(а) в крови остается сложной задачей. Несмотря на то, что в большинстве проводимых исследований о содержании Лп(а) сообщается в виде массовой концентрации (мг/дл), в настоящее время рекомендуется отражать значения Лп(а) в молярных концентрациях (ммоль/л), так как в данном случае определяется общее количество частиц апо(а), независящее от переменной молекулярной массы Лп(а). При этом не существует стандартизированного метода для преобразования измерений Лп(а) из мг/дл в ммоль/л [6, 40]. Говоря об аналитических вопросах, необходимо отметить, что

формула Фридвальда, обычно используемая для расчета содержания холестерина ЛПНП, не учитывает холестерин, содержащийся в Лп(а). Принимая во внимание, что содержание холестерина в Лп(а) составляет до 30% от его общей массы, полученное таким образом значение холестерина ЛПНП будет, по сути, являться суммой холестерина ЛПНП и холестерина Лп(а). Это особенно актуально в случаях, требующих точного определения содержания холестерина ЛПНП, например, таких как при диагностике семейной гиперхолестеринемии.

Следует подчеркнуть, что популяционный скрининг на содержание Лп(а) не проводится. В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза 2019 года предлагается определение уровня Лп(а), по крайней мере, 1 раз у каждого взрослого человека для идентификации лиц с крайне высоким наследственно обусловленным его повышением >180 мг/дл или >430 нмоль/л, которые могут иметь пожизненный риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, эквивалентный риску, ассоциированному с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Кроме того, имеет смысл проводить скрининг на Лп(а) у лиц с $\geq 5\%$ 10-летним риском ССЗ, отягощенным семейным анамнезом преждевременных ССЗ, в случаях семейной гиперхолестеринемии, рецидивирующих ССЗ на фоне оптимальной гиполипидемической терапии, а также для реклассификации между умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском. В рекомендациях по контролю уровня холестерина крови Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов 2018 года концентрация Лп(а) ≥ 50 мг/дл или ≥ 125 нмоль/л рассматривается как повышающий риск фактор сердечно-сосудистых заболеваний [4,41]. Таким образом, единая общепринятая позиция относительно целевой популяции, в которой необходимо проводить ранний скрининг концентрации Лп(а), а также порогового уровня, при превышении которого целесообразно начало лечения, в настоящее время отсутствует.

Лп(а) и хроническая болезнь почек

Согласно оценкам, распространенность ХБП в общей популяции составляет 8–16%, что делает данную нозологию одним из основных неинфекционных заболеваний, вносящих существенный вклад в преждевременную смертность, инвалидность, финансовые затраты системы здравоохранения. Больные с додиализными стадиями ХБП имеют более высокий риск сердечно-сосудистых

событий по сравнению с сопоставимыми по возрасту пациентами с нормальной функцией почек и умирают в 5–10 раз чаще, прежде чем достигают потребности в диализе или трансплантации почки. В то же время, около 50% больных, уже получающих заместительную почечную терапию, в конечном итоге также умирают от сердечно-сосудистых причин [42]. Гиперлипидемия, наряду с артериальной гипертензией, является наиболее распространенным традиционным фактором риска развития и прогрессирования ССЗ у больных ХБП. В клинической практике оценка нарушений липидного обмена в этой популяции больных, как правило, ограничивается определением уровня общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. Данные показатели включены во многие модели прогнозирования сердечно-сосудистого риска, а снижение ЛПНП обычно рекомендуется в качестве профилактики ССЗ, в том числе среди больных с додиализными стадиями ХБП [4, 41].

В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях по нефрологии отсутствуют указания на необходимость определения уровня Лп(а) у больных с патологией почек, даже с учетом того факта, что снижение их экскреторной функции оказывает существенное влияние на концентрацию Лп(а). Так, более высокие уровни Лп(а) наблюдаются уже на самых ранних стадиях ХБП. В популяционном исследовании, изучавшем ассоциацию расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с концентрацией Лп(а) среди 7675 участников разных этнических групп, было установлено, что низкая СКФ была достоверно взаимосвязана с умеренно повышенными уровнями Лп(а) [43]. В наблюдательном когортном исследовании Penn Diabetes Heart Study у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без клинически подтвержденных ССЗ повышенные уровни Лп(а) имели устойчивую ассоциацию с умеренным снижением СКФ независимо от расы, степени выраженности инсулинорезистентности и альбуминурии [44]. F. Kronenberg и соавт. у 227 больных с нефротическим синдромом с различной степенью нарушения выделительной функции почек показали, что СКФ обратно коррелирует с уровнем Лп(а) независимо от причины, приведшей к почечной недостаточности [45].

Нельзя не отметить результаты ряда исследований, не подтвердивших взаимосвязь уровня Лп(а) со снижением выделительной функции почек. Так, например, K. Uhlig и соавт. не выявили никакой значимой ассоциации СКФ ни с концентрацией Лп(а), ни с размером изоформ апо(а) среди 804

больных с 3–4 стадией ХБП (диапазон СКФ от 13 до 55 мл/мин/1,73 м²) [41]. Кроме того, В. Doucet и соавт. наблюдали отсутствие значимых изменений концентрации Лп(а) у 87 доноров почки на фоне снижения СКФ со 112 мл/мин/1,73 м² перед трансплантацией до 72 мл/мин/1,73 м² через один год после операции [42].

Лп(а) и диализ

Высокий уровень сердечно-сосудистой смертности при терминальной стадии почечной недостаточности обуславливает повышенный интерес к изучению нетрадиционных факторов риска атеросклеротических ССЗ у этой категории больных, в том числе Лп(а). Одни из первых данных, свидетельствующих о том, что повышенная концентрация Лп(а) может способствовать прогрессированию атеросклероза у лиц, находящихся на заместительной почечной терапии, были получены Ф. Kronenberg и соавт. еще более 25 лет назад [48, 49]. В результатах работ, проведенных к настоящему времени, также подчеркивается, что пациенты с выраженным нарушением выделительной функции почек имеют значительно более высокие уровни Лп(а) по сравнению со здоровыми лицами (рис. 2) [50]. Более того, у больных, находящихся на регулярном гемодиализе (ГД), отмечается 5–10-кратное повышение Лп(а) в сравнении с пациентами на начальных стадиях ХБП [51–53]. Н. Dieplinger и соавт. не только подтвердили подоб-

ную ассоциацию, но и не обнаружили каких-либо различий в частоте содержания различных изоформ апо(а) между 138 гемодиализными пациентами и 236 представителями контрольной группы. Интересно отметить, что только у пациентов с крупномолекулярными изоформами апо(а) наблюдалось 2–4-кратное повышение уровня Лп(а), в то время как содержание низкомолекулярных изоформ апо(а) было одинаковым в обеих группах. Результаты данного исследования дают основания полагать, что терминальную стадию почечной недостаточности можно рассматривать как один из негенетических факторов, ответственных за повышение уровня Лп(а) [54].

Для больных, находящихся на перитонеальном диализе (ПД), напротив, свойственно повышение уровня Лп(а), независящее от фенотипа апо(а) [53–55]. Так, например, Ф. Kronenberg и соавт. было проведено крупное многоцентровое исследование, включившее 702 пациента, получавших лечение либо ГД (n=534), либо ПД (n=168). Данные о содержании у них Лп(а) были сопоставлены с результатами 256 здоровых добровольцев. В обеих группах отмечались достоверно более высокие показатели Лп(а) по сравнению с контролем, причем пациенты на ПД показали значительно более высокие значения Лп(а), чем пациенты, получавшие лечение ГД [55].

В литературе имеются относительно противоречивые данные относительно влияния самой процедуры диализа на концентрацию Лп(а). Так, О. Kalra и соавт. установили, что на этапе инициации ГД у 15 больных с ХБП 5 стадии спустя месяц лечения наблюдалось снижение исходно повышенного уровня Лп(а) в среднем на 23,6%. Хотя и в разной степени, тенденция к снижению была очевидна у всех пациентов [56]. В другом исследовании С. Barbagallo и соавт. измеряли содержание Лп(а) у 22 больных до и после однократной процедуры гемодиализа, однако никакой разницы выявлено не было [57]. Причина такого несоответствия, вероятнее всего, связана с изменением волемического статуса, так как средняя стабильная концентрация Лп(а) достигается только через несколько недель–месяцев от начала лечения. А. Irish и соавт. наблюдали снижение уровня Лп(а) у нескольких пациентов, находящихся на длительном амбулаторном ПД, спустя некоторое время после перевода их на лечение методом ГД. Напротив, у трех больных, которые изначально лечились ГД, было отмечено значительное повышение концентрации Лп(а) после перехода на ПД [58].

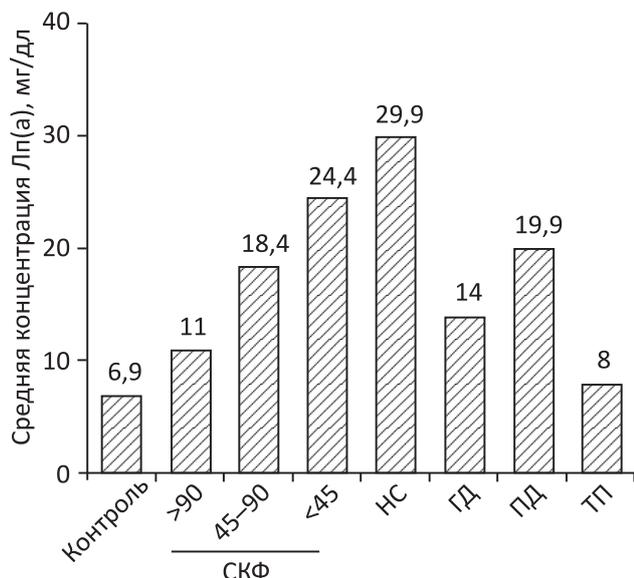


Рисунок 2. Концентрация Лп(а) при различных заболеваниях почек по сравнению с контрольной группой. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НС – нефротический синдром; ГД – гемодиализ; ПД – перитонеальный диализ; ТП – трансплантация почки.

Адаптировано из F. Kronenberg и G. Utermann [50].

Fig. 2. Lp(a) concentration at various kidney impairment compared with the control group. Figure adapted from F. Kronenberg и G. Utermann [50].

Роль Лп(а) в прогрессировании ХБП

Не существует единого мнения относительно непосредственной причинной роли Лп(а) в прогрессировании ХБП. Так, J. Yun и соавт. в наблюдательном когортном исследовании показали, что повышенный уровень Лп(а) являлся независимым прогностическим фактором риска развития новых случаев ХБП среди 862 больных с сахарным диабетом 2-го типа с исходно нормальной функцией почек [59]. С. Emdin и соавт., исследовав фенотипические проявления различных вариаций в гене LPA, установили, что генетически обусловленные низкие уровни Лп(а) ассоциировались с умеренно выраженным, но значимым улучшением выделительной функции почек [60]. Напротив, в проспективном когортном исследовании Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC), изучавшем вклад различных липидных факторов в прогрессирование ХБП у 3939 пациентов со средней СКФ 44,9 мл/мин/1,73 м², около половины из которых страдали сахарным диабетом 2-го типа, не было выявлено значимого влияния Лп(а) на дальнейшее ухудшение выделительной функции почек [61]. Таким образом, учитывая имеющиеся к настоящему времени противоречивые данные, необходимы дальнейшие исследования, результаты которых, возможно, позволят уточнить роль Лп(а) в прогрессировании заболеваний почек, особенно при наличии сопутствующих заболеваний и метаболических нарушений.

Лп(а) и нефротический синдром

Нефропатии, связанные с потерей белка, по наблюдениям специалистов сопровождаются повышением уровня Лп(а) в сыворотке крови, не зависящим от размера изоформ апо(а) [62–64]. При нефротическом синдроме данные изменения имеют максимально выраженный характер [65, 66]. Более того, у пациентов с протеинурией отмечается снижение уровня Лп(а) на фоне использования антипротеинурических препаратов или при достижении ремиссии основного заболевания [64, 67, 68]. В качестве ведущей причины повышения Лп(а) у этой категории больных рассматривается усиление синтеза белка печенью в ответ на его избыточную потерю с мочой. В подтверждение этому M. de Sain-van der Velden и соавт. установили, что при сопоставимой фракционной скорости катаболизма, измеренной *in vivo* с помощью радиоизотопного метода, средняя концентрация Лп(а) в плазме крови у пяти больных с нефротическим синдромом была значительно выше, чем у пяти здоровых лиц контрольной группы [69]. Сходные данные были получены С. Doucet и соавт., которые показали, что экскреция апо(а) с мочой у больных

с нефротическим синдромом была заметно выше по сравнению с нормолипидемическим контролем. В то же время, фракционные скорости катаболизма фрагментов апо(а) были одинаковыми в обеих группах. Последующий молекулярный анализ образцов мочи показал, что паттерны фрагментов апо(а) у нефротических больных были отличными от лиц контрольной группы. Полноразмерные апо(а), крупные N-концевые апо(а) фрагменты, аналогичные по размеру тем, что присутствовали в плазме, а также С-концевые фрагменты апо(а) были обнаружены в моче у нефротических больных, но не в моче у здоровых лиц. Было высказано предположение о том, что при нефротическом синдроме Лп(а) и крупные фрагменты апо(а) пассивно фильтруются почкой через клубочек, тогда как более мелкие фрагменты апо(а) активно выделяются в мочу путем секреции [70]. Снижение уровня альбумина плазмы и онкотического давления также может способствовать повышению уровня Лп(а) при нефротическом синдроме [71].

Лп(а) и трансплантация почки

Быстрое снижение уровня Лп(а) после трансплантации наглядно демонстрирует роль почки в процессах его катаболизма. Так, S. Rosas и соавт. в результате обследования 66 больных с трансплантированной почкой показали, что концентрация Лп(а) была на 35,3 % ниже через 2 нед после трансплантации по сравнению с предоперационным уровнем. Снижение креатинина на 50 % было связано с 10,6 % снижением уровня Лп(а) [72]. После трансплантации концентрация Лп(а), как правило, остается умеренно повышенной и продолжает коррелировать со СКФ и уровнем альбуминурии [73]. Кроме того, как показало исследование K. Kostner и соавт., у реципиентов почечного трансплантата повышение уровня Лп(а) сопровождается снижением экскреции апо(а) с мочой. При этом, только у пациентов со сниженным клиренсом креатинина после трансплантации секретировалось меньшее количество фрагментов апо(а), чем у здоровых лиц контрольной группы. Полученные результаты дают основание полагать, что сниженная экскреция апо(а) с мочой может способствовать повышению уровня Лп(а) у лиц с нарушенной экскреторной функцией трансплантата [74]. В нескольких работах также было исследовано влияние иммуносупрессивной терапии на содержание Лп(а) у больных после трансплантации почки. В целом, ограниченные данные свидетельствуют о том, что уровень Лп(а) у этих больных значимо не зависит от характера поддерживающей терапии [75, 76].

Роль почек в катаболизме Лп(а)

Непосредственную роль почек в клиренсе Лп(а) подтверждают результаты ряда клинических и экспериментальных исследований. F. Kronenberg и соавт. выявили существенные отличия концентрации Лп(а) в восходящей аорте и почечной вене у 100 больных, которым выполнялась коронарография. Даже после поправки на гемоконцентрацию артериовенозная разница составила $-1,4$ мг/дл или -9% . На основании полученных результатов, авторы сделали вывод о том, что значительное количество этого атерогенного липопротеида может поглощаться почками [9]. T. Reblin и соавт. вводили чистый человеческий Лп(а) крысам линии Wistar с последующей эвтаназией в разные периоды времени от 30 мин до 24 ч. Интактный Лп(а) элиминировался из циркуляции с периодом полураспада 14,5 ч. Выраженная внутриклеточная экспрессия апо(а) наблюдалась в цитоплазме клеток проксимальных почечных канальцев через 4, 8 и 24 ч. После введения крысам Лп(а) во всех пробах мочи были выявлены фрагменты апо(а) с молекулярной массой от 50 до 160 кД, однако, в плазме крови какого-либо существенного их количества обнаружено не было [10]. K. Kostner и соавт. у 193 здоровых добровольцев установили наличие высокозначимой корреляции между концентрацией апо(а) в моче, нормализованной по уровню креатинина, с содержанием Лп(а) в плазме крови. Из общего расчетного количества апо(а) плазмы крови $0,073\%$ или 121 мкг было выделено в виде фрагментов в пробах суточной мочи 12 здоровых добровольцев [11]. В исследовании E. Saoua и соавт. плазменные уровни Лп(а) и апо(а) у 55 пациентов с ХБП (СКФ < 70 мл/мин/1,73 м²) были повышены в сравнении с группой контроля, в то время как содержание апо(а) в моче было ниже среди больных с заболеваниями почек [77]. У пациентов с семейной гиперхолестеринемией аферез ЛПНП снижал концентрацию Лп(а) в плазме крови до 75% с сопутствующим 45% снижением уровня апо(а) в моче [78]. S. Frank и соавт. на животной модели мышей показали, что молекула апо(а) может расщепляться металлопротеиназами различных тканей, в том числе и почки, а малые частицы апо(а) в отличие от более крупных могут быть непосредственно секретированы с мочой в неизменном виде [79]. Эти данные также подтверждают, что почка, по-видимому, может принимать важную роль в фрагментации и выведении Лп(а), а снижение экскреции апо(а) с мочой является одним из возможных механизмов повышения Лп(а) у пациентов со сниженной функ-

цией почек. Вместе с тем, точные механизмы катаболизма Лп(а) остаются до конца не изученными, а степень участия почек в этих процессах еще предстоит уточнить.

Выявляемые аномалии содержания Лп(а) у больных с ХБП, вероятнее всего, объясняются снижением клиренса при неизменных темпах его синтеза, называемого катаболическим блоком. В качестве подтверждения данной гипотезы можно привести результаты исследования M. Frischmann и соавт., которые с помощью технологии стабильных изотопов *in vivo* сравнили кинетические параметры апо(а) и апо(В), т.е. двух основных компонентов Лп(а), у семи пациентов на ГД и у девяти здоровых лиц контрольной группы. Скоростные показатели катаболизма обеих молекул были достоверно ниже у больных с почечной недостаточностью. Это отразилось на значительно более длительном сроке их существования, апо(а) – 8,9 сут и апо(В) – 12,9 сут для больных на ГД в сравнении с 4,4 и 3,9 сут в группе контроля соответственно [80].

Механизмы гиперлипопротеинемии (а) у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, аналогичны процессам, наблюдаемым у больных с нефротическим синдромом, т.е. причина повышения концентрации Лп(а) у них является следствием гиперпродукции его печенью вследствие увеличенных белковых потерь с диализатом в брюшную полость [62].

Интересно, что существующая обратная корреляция между концентрацией Лп(а) и размером изоформы апо(а) у больных с ХБП отсутствует. Большинство исследователей склонны считать, что по мере прогрессирования выделительной функции почек повышение Лп(а) будет в большей степени сопряжено с наличием высокомолекулярных изоформ апо(а) [54, 55]. Убедительных объяснений данному факту пока не найдено.

Лп(а) и кардиоваскулярные исходы у больных с ХБП

Принимая во внимание тот факт, что сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти больных с нарушением выделительной функции почек, проведены ряд исследований с целью уточнить, способствует ли повышение уровня Лп(а) более высокому кардиоваскулярному риску при ХБП. Ввиду ограниченной статистической мощности большинства из них, были получены достаточно противоречивые результаты [12, 53, 81–83].

В исследовании Cardiovascular Health Study установлено, что среди новых нетрадицион-

ных факторов риска только изменения уровня С-реактивного белка и интерлейкина-6, но не Лп(а) являлись предикторами сердечно-сосудистой смертности среди 1249 участников с ХБП в возраст 65 лет и старше [83]. М. Gault и соавт. также отмечают, что более высокое значение Лп(а) не является фактором риска развития ишемической болезни сердца у пациентов, находящихся на ГД или ПД [53].

Напротив, дополнительный анализ результатов исследования CRIC показал наличие слабой, но статистически значимой связи уровня Лп(а) с повышенным риском инфаркта миокарда, смерти и комбинированного исхода у больных с умеренно выраженной ХБП [84]. В исследовании Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) study проспективное наблюдение с медианой 33,7 мес за 864 больными выявило, что малый размер изоформ апо(а), но не уровень Лп(а) предсказывает общий риск смертности у диализных пациентов [81]. При последующем наблюдении за данной когортой больных на протяжении еще 27,4 мес было установлено, что не только низкая молекулярная масса изоформ апо(а), но и концентрация Лп(а) ≥ 53 нмоль/л служили значимыми предикторами фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [82]. F. Kronenberg и соавт. также указывают, что возраст и фенотип апо(а) являлись лучшими предикторами коронарных событий в течение 5-летнего периода наблюдения за 440 больными на ГД [12].

Комплексный обзор 21 исследования, изучавших изменения аполипопротеинового состава крови у больных с терминальной почечной недостаточностью и их связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, показал, что концентрация Лп(а) являлась независимым фактором риска развития атеротромбоза и сердечно-сосудистой смертности. При этом низкомолекулярный фенотип апо(а) оказался лучшим предиктором коронарных событий [85]. В. Kollerits и соавт. в ретроспективном анализе результатов исследования 4D установили, что повышенное плазменное содержание Лп(а) ассоциировалось с риском смерти от всех причин среди 1255 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих лечение ГД. Стоит уточнить, что этот эффект проявлял себя только при наличии сопутствующей инфекции и был особенно заметен у пациентов моложе 66 лет, которые имели более высокий риск смерти от инсульта. В то же время, ни уровень Лп(а), ни наличие низкомолекулярных изоформ апо(а) не влияли на частоту связанных с атеросклерозом событий [86].

Н. Konishi и соавт. проанализировали данные 904 пациентов с ХБП (средняя СКФ 46 мл/мин/1,73 м²) среди 3508 пациентов, которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство. Больных разделили на две группы в соответствии с медианными уровнями Лп(а) (высокой – 42,0±22,6 мг/дл, n = 454 и низкой 12,5±5,67 мг/дл, n = 450). Первичной конечной точкой было сочетание смерти от всех причин и острого коронарного синдрома. Исходные характеристики групп были сопоставимы, а средний период наблюдения составил 4,7 года. Кумулятивная безсобытийная выживаемость была достоверно хуже в группе больных с высокой по сравнению с низкой концентрацией Лп(а). Следовательно, сывороточные уровни Лп(а) могут предсказывать худшие клинические исходы у пациентов с ХБП, перенесших эндоваскулярные операции по реваскуляризации миокарда [87].

Таким образом, не только уровень Лп(а), но и генетически детерминированный фенотип апо(а) может являться сильным и независимым предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с нарушением выделительной функции почек, в том числе получающих лечение диализом. Скрининг уровня Лп(а), а также фенотипирование апо(а) в этой популяции больных, вероятно, будет полезным для выявления лиц с крайне высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Изучая потенциальные механизмы раннего развития и прогрессирования атеросклеротических ССЗ при почечной недостаточности, T. Pedersen и соавт. на животной модели трансгенных мышей установили, что повышенное содержание Лп(а)-связанных окисленных фосфолипидов может ускорять процессы атерогенеза в условиях уремии [88]. К. Ма и соавт. в своем исследовании разделили 46 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на две равные группы в зависимости от уровня Лп(а). Во время операции по реконструкции артериовенозной фистулы у них получали образец ткани лучевой артерии для последующего анализа. По сравнению с контролем в исследуемом материале группы больных с высокой концентрацией Лп(а) авторы обнаружили более выраженную экспрессию рецепторов ЛПНП, а также мембран связывающего лиганда хемокина CXCL16, выполняющего функцию рецептора-мусорщика окисленных ЛПНП. Степень их экспрессии прямо коррелировала с уровнем Лп(а) в плазме крови. Конфокальная микроскопия показала, что в местах скопления этих

рецепторов отмечалась депозиция частиц Лп(а) и пенистых клеток. Полученные данные свидетельствуют о том, что рецепторы ЛПНП и CXCL16 могут опосредовать интернализацию липопротеиновых частиц, способствуя прогрессированию атеросклероза у больных с терминальной почечной недостаточностью [89].

Хорошо известно, что инсульт является одним из наиболее распространенных сосудистых осложнений у больных, получающих заместительную почечную терапию. Частота возникновения инсульта у диализных больных более чем в три раза выше популяционной. Недавние исследования показали тесную корреляцию между концентрацией Лп(а) в сыворотке крови и риском развития ишемического инсульта [90]. Однако убедительных данных, подтверждающих наличие данной ассоциации среди больных с нарушением функции почек, уровень Лп(а) у которых обычно выше, чем среди населения в целом, пока не найдено.

Вспоминая о тесной гомологии молекул Лп(а) и плазминогена, весьма интересными представляются результаты исследований, оценивавших взаимосвязь уровня Лп(а) с риском развития геморрагического инсульта. В общей популяции содержание Лп(а) не влияет на частоту возникновения подобных событий [91]. В то же время, по данным Y. Chen и соавт., концентрация Лп(а) имела значимую обратную корреляцию с риском геморрагического инсульта в когорте 860 пациентов, получавших лечение ПД. Повышение Лп(а) на каждые 10 мг/л ассоциировалось с 2% снижением риска внутричерепного кровоизлияния [92].

Известно, что повышенный кардиоваскулярный риск в основном ассоциирован с повышением Лп(а) свыше 50 мг/дл. В то же время большинство данных свидетельствует о том, что по мере прогрессирования почечной недостаточности концентрация Лп(а) повышается, но среднее его содержание все же остается не выше 30 мг/дл. Исходя из этого, ряд исследователей считают, что данного повышения может быть недостаточно для значимого влияния на кардиоваскулярный риск. Тем не менее, имеющиеся к настоящему времени данные подтверждают, что у больных с ХБП при повышении уровня Лп(а) возрастает риск развития ССЗ. При этом потенциальные механизмы, лежащие в основе Лп(а)-индуцированного атеросклероза при нарушении функции почек, остаются до конца не изученными.

Потенциал гиперлипопротеин (а)-снижающей терапии

Коррекция нарушений липидного обмена явля-

ется важнейшим элементом кардионефропротективной стратегии, особенно среди лиц высокого и крайне высокого риска, к которым относятся больные с прогрессирующей ХБП. Современные принципы рекомендуют использование статинов или комбинации статинов/эзетимиб у пациентов с 3–5 додиализными стадиями ХБП до достижения целевого уровня ЛПНП в соответствии с категорией кардиоваскулярного риска. Эффективность данного подхода была подтверждена рабочей группой Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration в метаанализе данных 28 исследований [94]. Результаты интервенционных исследований 4D, AURORA и SHARP не подтвердили эффективность статинов в качестве меры профилактики у пациентов на гемодиализе, однако допускается продолжение их использования по поводу ССЗ, диагностированных до начала заместительной терапии функции почек [4, 93].

Имеющиеся данные, подтверждающие потенциальную роль Лп(а) в качестве причинного фактора атеросклеротический ССЗ, делают его потенциальной мишенью для различных терапевтических вмешательств. Однако, несмотря на длительный период изучения и достигнутые успехи в области патофизиологии и генетики Лп(а), на протяжении уже нескольких десятилетий не разработан метод селективного медикаментозного снижения его концентрации. Статины не только не оказывают какого-либо существенного терапевтического эффекта, а даже, наоборот, приводят к повышению Лп(а) на 10–20% [2]. В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (AIM-HIGH и HPS2-THRIVE) прием ниацина (никотиновой кислоты замедленного высвобождения) в дополнение к статинам сопровождался снижением уровня Лп(а) в среднем на 20%, но не показал значимого влияния на частоту сердечно-сосудистых событий. Кроме того, при использовании ниацина часто отмечаются такие побочные реакции, как мигрень, тошнота, диарея, тахикардия, печеночная недостаточность, что ограничивает его применение [95, 96]. Результаты клинических исследований с моноклональными антителами к PCSK9 показали возможность препаратов данной группы в снижении плазменного уровня Лп(а) до 30%. Кроме того, в исследовании FOURIER использование эволокумаба среди пациентов с исходными уровнями Лп(а) >80 мг/дл привело к значимому снижению риска сердечно-сосудистых событий [22]. В то же время, дополнительный анализ данных исследования ODYSSEY показал, что при при-

менении алирокумаба медиана изменения Лп(а) от исходного уровня составила $-25,6\%$ против $-2,5\%$ в группе плацебо. Однако при поправке на уровень ЛПНП данные изменения не были достоверно ассоциированы со снижением риска значимых сердечно-сосудистых событий [23].

Наиболее убедительные доказательства того, что снижение уровня Лп(а) уменьшает риск развития и прогрессирования ССЗ, получены в ходе клинических исследований афереза липопротеинов. Иммуносорбция Лп(а) – высокоселективный метод, позволяющий снизить его концентрацию в плазме крови до 60–70% [97]. В дополнение к этому В. Jaeger и соавт. в многоцентровом когортном исследовании продемонстрировали снижение частоты значимых сердечно-сосудистых событий более чем на 80% при использовании афереза липопротеинов на фоне максимальной гиполипидемической терапии у пациентов с экстремально высокими уровнями Лп(а) [98]. Однако инвазивный характер процедуры афереза, необходимость длительного регулярного повторения (в среднем 1 процедура каждые 2 нед), а также высокая стоимость препятствуют более широкому использованию этой методики.

В настоящее время проходят клинические испытания препараты новой группы, созданные на основе технологии антисмысловых олигонуклеотидов. Препарат IONIS-APO(a)-LRx избирательно ингибирует трансляцию матричной РНК апо(а), блокируя его синтез, что приводит к дозозависимому снижению Лп(а)с сокращением количества окисленных фосфолипидов. По предварительным результатам препараты данной группы позволяют снизить содержание Лп(а) до 90% независимо от его исходного уровня и фенотипа апо(а), однако влияние их на клинические исходы еще предстоит уточнить [99].

Какие-либо общепринятые рекомендации относительно показаний к началу терапии, препарата выбора или целевых значений Лп(а) при его повышении в доступных рекомендациях отсутствуют. Только в Германии при клинически или инструментально подтвержденном прогрессировании ССЗ, несмотря на оптимальный контроль других факторов риска, рекомендовано применение афереза липопротеидов при повышении Лп(а) ≥ 60 мг/дл [100].

В реальной клинической практике доступ к известным методам лечения в большинстве стран ограничен, а вероятность их использования у лиц с ХБП крайне мала ввиду отсутствия достаточной доказательной базы. В большинстве клинических

протоколов, изучавших эффективность различных препаратов при гиперлипипротемии(а), нарушение выделительной функции почек являлось критерием исключения из исследования или противопоказанием к их использованию. Как показали ряд некрупных исследований дополнительный прием препаратов рыбьего жира, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, L-карнитина не влиял на содержание Лп(а) в сыворотке крови у больных с терминальной стадией ХБП [101–103]. В доступной литературе описаны единичные случаи применения афереза липопротеидов у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. В одном из них у 3 пациентов на фоне такого комбинированного лечения в течение 65–104 нед удалось добиться 55% снижения уровня ЛПНП и Лп(а) при незначительных побочных эффектах, в основном связанных с междиализными прибавками жидкости [104].

Таким образом, существует крайняя необходимость проведения крупномасштабных клинических исследований в популяции больных с различными стадиями ХБП, достаточно мощных для оценки влияния избирательного снижения Лп(а) на клинические исходы заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи последних десятилетий, ССЗ остаются наиболее частой причиной смерти у больных с нарушением выделительной функции почек. ХБП в то же время сама по себе рассматривается как независимый предиктор неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Повышение уровня ЛПНП и/или триглицеридов хорошо зарекомендовали себя в качестве липидных факторов риска при заболеваниях сердца и почек и включены во многие модели стратификации сердечно-сосудистого риска. Коррекция дислипидемии является важнейшей составляющей кардиоваскулярной профилактики, однако, даже при оптимальном лечении статинами и другими гиполипидемическими агентами часто сохраняется значительный остаточный риск новых и повторных случаев ССЗ. Включение новых биомаркеров и альтернативных липидных параметров может улучшить прогнозирование риска и повысить эффективность терапии, снижая, в конечном итоге, заболеваемость и смертность от ССЗ.

Повышение уровня Лп(а) в этом контексте является в значительной степени недооцененной категорией липидных расстройств, которое может затрагивать до 20–30% населения во всем мире.

Учитывая расово-этническую вариабельность, в глобальном масштабе повышение уровня Лп(а) приводит к тому, что более 1 миллиарда человек находятся в зоне умеренного или высокого кардиоваскулярного риска. К настоящему времени почти не осталось сомнений в том, что Лп(а) играет особую роль в качестве генетически детерминированного фактора риска развития и прогрессирования ССЗ.

Заболевания почек тесно связаны с повышением уровня Лп(а). Исследования, проведенные в течение последних десятилетий, показали, что пациенты с нефротическим синдромом имеют повышенную скорость синтеза Лп(а), в то время как лица с нарушением выделительной функции почек имеют устойчивую скорость продукции Лп(а) при наличии замедленного катаболизма. Гиперлипопротеинемия(а) у больных с патологией почек уже не так убедительно связана с неблагоприятными кардиоваскулярными исходами, как в общей популяции. Возможно, прогностическая сила традиционных факторов риска ССЗ снижается у этих пациентов по мере прогрессирования ХБП, что уже ранее было показано на примере ожирения и уровня ЛПНП. Кроме того, до конца остается неясным вопрос, усиливается ли кардиоваскулярный риск при патологии почек в зависимости от размера изоформы апо(а). Несомненно, необходимы специально спланированные исследования, результаты которых, возможно, внесут ясность в эти вопросы.

Содержание Лп(а) в разной степени может быть снижено с помощью некоторых гиполипидемических средств (ниацин, ингибиторы PCSK9, анацетрапиб) и экстракорпоральных методов, однако влияние этого снижения на кардиоваскулярные исходы требует дальнейшего уточнения, так как необходимо учитывать эффект данных агентов на другие липидные фракции. Большие надежды в данной связи возлагаются на проходящие в настоящее время клинические испытания препараты антисмысловых олигонуклеотидов к апо(а). При этом больные с прогрессирующими нефропатиями традиционно значительно ограничены в выборе лекарственных средств и пока могут рассчитывать только на аферез липопротеидов. Не исключено, что после признания Лп(а) независимым фактором риска ССЗ у больных с ХБП и подтверждения клинической пользы его снижения будет разработан терапевтический подход, доступный и для лечения пациентов с нарушениями выделительной функции почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Benjamin E, Blaha M, Chiuve S et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(10):e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485
2. 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
3. Кухарчук В, Ежов М, Сергиенко И и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии* 2020;1(38):7-40. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
4. Kukharchuk V, Yezhov M, Sergienko I et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis Russian recommendations, VII revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemias* 2020; 1 (38): 7-40. doi: 10.34687 / 2219-8202.JAD.2020.01.0002
4. Mach F, Baigent C, Catapano A et al. 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
5. Zychlinski A, Kleffmann T, Williams M et al. Proteomics of lipoprotein (a) identifies a protein complement associated with response to wounding. *Journal of Proteomics* 2011;74(12):2881-2891. doi: 10.1016/j.jprot.2011.07.008
6. Ward N, Kostner K, Sullivan D et al. Molecular, Population, and Clinical Aspects of Lipoprotein(a): A Bridge Too Far? *J Clin Med* 2019;8(12):2073. doi: 10.3390/jcm8122073
7. McCormick S, Schneider W. Lipoprotein(a) catabolism: a case of multiple receptors. *Pathology* 2019;51(2):155-164. doi: 10.1016/j.pathol.2018.11.003
8. Sharma M, Redpath G, Williams M et al. Recycling of apolipoprotein(a) after PlgRKT-mediated endocytosis of lipoprotein(a). *Circ Res* 2017;120(7):1091e-1102e. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310272
9. Kronenberg F, Trenkwalder E, Lingenhel A et al. Renovascular arteriovenous differences in Lp[a] plasma concentrations suggest removal of Lp[a] from the renal circulation. *J Lipid Res* 1997;38:1755-1763
10. Reblin T, Donarski N, Fineder L et al. Renal handling of human apolipoprotein(a) and its fragments in the rat. *Am J Kidney Dis* 2001;38:619-630. doi: 10.1053/ajkd.2001.26889
11. Kostner K, Maurer G, Huber K et al. Urinary excretion of apo(a) fragments. Role in apo(a) catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:905-911. doi: 10.1161/01.atv.16.8.905
12. Kronenberg F, Neyer U, Lhotta K et al. The low molecular weight apo(a) phenotype is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patients: a prospective follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1027-1036
13. Maranhao R, Carvalho P, Strunz et al. Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. *Arq Bras Cardiol* 2014;103(1):76-84. doi: 10.5935/abc.20140101
14. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res* 2016;57(8):1339-1359. doi: 10.1194/jlr.R067314
15. Suk Danik J, Rifai N, Buring J et al. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA* 2006;296:1363-1370. doi: 10.1001/jama.296.11.1363
16. Erqou S, Kaptoge S, Perry P et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-423. doi: 10.1001/jama.2009.1063
17. Kamstrup P, Benn M, Tybjaerg-Hansen A et al. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: The Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2008;117:176-184. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.715698

18. Verbeek R, Hoogeveen R, Langsted A et al. Cardiovascular disease risk associated with elevated lipoprotein(a) attenuates at low low-density lipoprotein cholesterol levels in a primary prevention setting. *Eur Heart J* 2018;39(27):2589-2596. doi: 10.1093/eurheartj/ehy334
19. Rallidis L, 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
20. Steffen B, Duprez D, Bertoni A et al. Lp(a) [Lipoprotein(a)]-Related Risk of Heart Failure Is Evident in Whites but Not in Other Racial/Ethnic Groups. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38(10):2498-2504. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311220
21. Waldeyer C, Makarova N, Zeller T et al. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J* 2017;38(32):2490-2498. doi: 10.1093/eurheartj/ehx166
22. O'Donoghue M, Fazio S, Giugliano R et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation* 2019;139(12):1483-1492. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184
23. Ray K, Vallejo-Vaz A, Ginsberg H et al. Lipoprotein(a) reductions from PCSK9 inhibition and major adverse cardiovascular events: Pooled analysis of alirocumab phase 3 trials. *Atherosclerosis* 2019;88:194-202. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.896
24. Berg K, Dahlén G, Christophersen B et al. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Genet* 1997;52(5):254-261. doi: 10.1111/j.1399-0004.1997.tb04342.x
25. Hippe D, Phan B, Sun J et al. Lp(a) (Lipoprotein(a)) Levels Predict Progression of Carotid Atherosclerosis in Subjects With Atherosclerotic Cardiovascular Disease on Intensive Lipid Therapy: An Analysis of the AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) Carotid Magnetic Resonance Imaging Substudy-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38(3):673-678. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310368
26. Lamina C, Kronenberg F. Estimation of the Required Lipoprotein(a)-Lowering Therapeutic Effect Size for Reduction in Coronary Heart Disease Outcomes: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol* 2019;4(6):575-579. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1041
27. Tsimikas S. Potential Causality and Emerging Medical Therapies for Lipoprotein(a) and Its Associated Oxidized Phospholipids in Calcific Aortic Valve Stenosis. *Circ Res* 2019;124:405-415. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313864
28. Muramatsu Y, Minami Y, Kato A et al. Lipoprotein (a) level is associated with plaque vulnerability in patients with coronary artery disease: An optical coherence tomography study. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;24:100382. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313864
29. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless G et al. Lipoprotein (a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990;10(2):240-245. doi: 10.1161/01.atv.10.2.240
30. Boffa M, Koschinsky M. Lipoprotein (a): Truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2016;57:745-757. doi: 10.1194/jlr.R060582
31. Kamstrup P, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard B. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:470-477. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.038
32. Capoulade R, Chan K, Yeang C et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1236-1246. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.020
33. Boden-Albala B, Kargman D, Lin I et al. Increased stroke risk and lipoprotein(a) in a multiethnic community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2010;30(3):237-243. doi: 10.1159/000319065
34. Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke* 2007;38(6):1959-1966. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.480657
35. Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S et al. Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(12):3058-3065. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.255521
36. Varvel S, McConnell J, Tsimikas S. Prevalence of elevated Lp(a) mass levels and patient thresholds in 532359 patients in the United States. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36(11):2239-2245. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308011
37. van Buuren F, Horstkotte D, Knabbe C et al. Incidence of elevated lipoprotein (a) levels in a large cohort of patients with cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol Suppl* 2017;12(1):55-59. doi: 10.1007/s11789-017-0087-y
38. Jayasinghe R, Craig I, Mohan R. Lipoprotein (a) in clinical practice. *J Pak Med Assoc* 2014;64(4):447-450.
39. Najam O, Ray K. Lp(a) and cardiovascular disease-Has the phoenix finally risen from the ashes? *Eur Heart J* 2019;40:2771-2774. doi: 10.1093/eurheartj/ehz016
40. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand K et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:177-192. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.014
41. Grundy S, Stone N, Bailey A et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139(25):e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625
42. Saran R, Robinson B, Abbott K et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2017;69(3):A7-A8. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.004
43. Kovesdy C, Astor B, Longenecker J et al. Association of kidney function with serum lipoprotein(a) level: the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991–1994). *Am J Kidney Dis* 2002;40:899-908. doi: 10.1053/ajkd.2002.36319
44. Lin J, Reilly M, Terembala K et al. Plasma lipoprotein(a) levels are associated with mild renal impairment in type 2 diabetics independent of albuminuria. *PLoS One* 2014;9:e114397. doi: 10.1371/journal.pone.0114397
45. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E et al. Lipoprotein(a) serum concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes in mild and moderate renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:105-115.
46. Uhlig K, Wang S, Beck G et al. Factors associated with lipoprotein(a) in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45:28-38. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.08.043
47. Doucet B, Kostner K, Kaiser O et al. Live donor study – implications of kidney donation on cardiovascular risk with a focus on lipid parameters including lipoprotein a. *Nephrology (Carlton)* 2016;21:901-904. doi: 10.1111/nep.12792
48. Kronenberg F, Kathrein H, König P et al. Apolipoprotein(a) phenotypes predict the risk for carotid atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994;14:1405-1411. doi: 10.1161/01.atv.14.9.1405
49. Koch M, Kutkuhn B, Trenkwalder E et al. Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein(a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1889-1898
50. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a) – resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013;273:6-30. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x
51. Gambhir J, Kalra O, Khaira A et al. Association between high molecular weight apolipoprotein isoforms and lipoprotein levels in advanced chronic kidney disease and the effect of hemodialysis. *Indian J Nephrol* 2013;23:18-23. doi: 10.4103/0971-4065.107189
52. Parsons D, Reaveley D, Pavitt D et al. Lipoprotein (a) levels in those with high molecular weight apo (a) isoforms may remain low in a significant proportion of patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1848-1853. doi: 10.1093/ndt/gfg276
53. Gault M, Longerich L, Purchase L et al. Comparison of Lp(a) concentrations and some potential effects in hemodialysis,

- CAPD, transplantation, and control groups, and review of the literature. *Nephron* 1995;70:155-170. doi: 10.1159/000188578
54. Dieplinger H, Lackner C, Kronenberg F et al. Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in patients with end-stage renal disease are not related to the size polymorphism of apolipoprotein(a). *J Clin Invest* 1993;91:397-401. doi: 10.1172/JCI116213
55. Kronenberg F, Konig P, Neyer U et al. Multicenter study of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with end-stage renal disease treated by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:110-120.
56. Kalra O, Khaira A, Gambhir J et al. Lipoprotein (a) in chronic renal failure: effect of maintenance hemodialysis. *Hemodial Int* 2003;7(4):326-331. doi: 10.1046/j.1492-7535.2003.00057.x
57. Barbagallo C, Averna M, Sparacino V et al. Lipoprotein (a) levels in end-stage renal failure and renal transplantation. *Nephron* 1993;64(4):560-564. doi: 10.1159/000187400
58. Irish A, Simons L, Savdie E et al. Lipoprotein (a) levels in chronic renal disease states, dialysis and transplantation. *Aust NZ Med* 1992;22(3):243-248. doi: 10.1111/j.1445-5994.1992.tb02119.x
59. Yun J, Ahn Y, Song K et al. Lipoprotein(a) predicts a new onset of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2016;33:639-643. doi: 10.1111/dme.12862
60. Emdin C, Khara A, Natarajan P et al. Phenotypic characterization of genetically lowered human lipoprotein(a) levels. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2761-2772. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.033
61. Rahman M, Yang W, Akkina S et al. Relation of serum lipids and lipoproteins with progression of CKD: the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1190-1198. doi: 10.2215/CJN.09320913
62. Kronenberg F. Causes and consequences of lipoprotein(a) abnormalities in kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:234-237. doi: 10.1007/s10157-013-0875-8
63. Vaziri N. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int* 2016;90:41-52. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.026
64. Stenvinkel P, Berglund L, Heimbürger O et al. Lipoprotein(a) in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993;44:1116-1123
65. Hong S, Yang D. Lipoprotein(a) levels and fibrinolytic activity in patients with nephrotic syndrome. *Nephron* 1995;69:125-130
66. Joven J, Simo J, Vilella E et al. Accumulation of atherogenic remnants and lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome: relation to remission of proteinuria. *Clin Chem* 1995;41:908-913
67. Gansevoort R, Heeg J, Dikkeschei F et al. Symptomatic antiproteinuric treatment decreases serum lipoprotein (a) concentration in patients with glomerular proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:244-250
68. Noto D, Barbagallo C, Cascio A et al. Lipoprotein(a) levels in relation to albumin concentration in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999;55:2433-2439. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00489.x
69. De Sain-Van Der Velden M, Reijngoud D, Kaysen G et al. Evidence for increased synthesis of lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1474-1481
70. Doucet C, Mooser V, Gonbert S et al. Lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome: molecular analysis of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) fragments in plasma and urine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:507-513
71. Appel G, Blum C, Chien S et al. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure, and viscosity. *N Engl J Med* 1985;312:1544-1548
72. Rosas S, Joffe M, Wolfe M et al. Effects of renal replacement therapy on plasma lipoprotein(a) levels. *Am J Nephrol* 2008;28:361-365. doi: 10.1159/000112225
73. Brown J, Anwar N, Short C et al. Serum lipoprotein (a) in renal transplant recipients receiving cyclosporin monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:863-867
74. Kostner K, Oberbauer R, Hoffmann U et al. Urinary excretion of apo(a) in patients after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2673-2678
75. Hilbrands L, Demacker P, Hoitsma A et al. The effects of cyclosporine and prednisone on serum lipid and (apo)lipoprotein levels in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:2073-2081
76. Brown J, Murphy B, Douglas A et al. Influence of immunosuppressive therapy on lipoprotein(a) and other lipoproteins following renal transplantation. *Nephron* 1997;75:277-282
77. Cauza E, Kletzmaier J, Bodlaj G et al. Relationship of non-LDL-bound apo(a), urinary apo(a) fragments and plasma Lp(a) in patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1568-1572. doi: 10.1093/ndt/gfg181
78. Kostner K, Jansen M, Maurer G et al. LDL-apheresis significantly reduces urinary apo (a) excretion. *European Journal of Clinical Investigation* 1997;27(1):93-95
79. Frank S, Hrzenjak A, Blaschitz A et al. Role of various tissues in apo(a) fragmentation and excretion of fragments by the kidney. *Eur J Clin Invest* 2001;31:504-512
80. Frischmann M, Kronenberg F, Trenkwalder E et al. In vivo turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71(10):1036-1043. doi: 10.1038/sj.ki.5002131
81. Longenecker J, Klag M, Marcovina S et al. Small apolipoprotein(a) size predicts mortality in end-stage renal disease: The CHOICE study. *Circulation* 2002;106:2812-2818. doi: 10.1161/01.cir.0000038946.91899.bb
82. Longenecker J, Klag M, Marcovina S et al. High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) size prospectively predict cardiovascular events in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1794-1802. doi: 10.1681/ASN.2004110922
83. Shlipak M, Fried L, Cushman M et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005;293:1737-1745. doi: 10.1001/jama.293.14.1737
84. Bajaj A, Damrauer S, Anderson A et al. Lipoprotein(a) and risk of myocardial infarction and death in chronic kidney disease: findings from the CRIC study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:1971-1978. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309920
85. Vlad C, Burlacu A, Florea L et al. A comprehensive review on apolipoproteins as nontraditional cardiovascular risk factors in end-stage renal disease: current evidence and perspectives. *International Urology and Nephrology* 2019;51(7):1173-1189. doi: 10.1007/s11255-019-02170-w
86. Kollerits B, Drechsler C, Krane V et al. Lipoprotein(a) concentrations, apolipoprotein(a) isoforms and clinical endpoints in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus: results from the 4D Study. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1901-1908. doi: 10.1093/ndt/gfv428
87. Konishi H, Miyauchi K, Tsuboi S et al. Plasma lipoprotein(a) predicts major cardiovascular events in patients with chronic kidney disease who undergo percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2016;205:50-53. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.12.007
88. Pedersen T, McCormick S, Tsimikas S et al. Lipoprotein(a) accelerates atherosclerosis in uremic mice. *J Lipid Res* 2010;51(10):2967-2975. doi: 10.1194/jlr.M006742
89. Ma K, Gong T, Hu Z et al. Lipoprotein(a) accelerated the progression of atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol* 2018;19(1):192. doi: 10.1186/s12882-018-0986-2
90. Nave A, Lange K, Leonards C et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015;242:496-503. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021
91. Erqou S, Kaptoge S, Perry P et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-423. doi: 10.1001/jama.2009.1063
92. Chen Y, Zhan X, Zhao Q et al. Serum lipoprotein(a) and risk of hemorrhagic stroke among incident peritoneal dialysis patients: a large study from a single center in China. *Renal Failure* 2019;41(1):800-807. doi: 10.1080/0886022X.2019.1659151
93. Tonelli M, Wanner C. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical prac-

tice guideline. *Ann Intern Med* 2014;160(3):182. doi: 10.7326/M13-2453

94. Herrington W, Emberson J, Mihaylova B et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(10):829-839. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5

95. Landray M, Haynes R, Hopewell J et al. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-212. doi: 10.1056/NEJMoa1300955

96. Anderson T, Boden W, Desvigne-Nickens P et al. AIM-HIGH Investigators. Safety profile of extended-release niacin in the AIM-HIGH trial. *N Engl J Med* 2014;371:288-290. doi: 10.1056/NEJMoa1311039

97. Thompson G, Parhofer K. Current Role of Lipoprotein Apheresis. *Current Atherosclerosis Reports* 2019;21(7):26. doi: 10.1007/s11883-019-0787-5

98. Jaeger B, Richter Y, Nagel D et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:229-239. doi: 10.1038/npcardio1456

99. Viney N, van Capelleveen J, Geary R et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): Two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016;388:2239-2253. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31009-1

100. Schettler V, Neumann C, Peter C et al. The German lipoprotein apheresis registry (GLAR) – almost 5 years on. *Clin Res Cardiol Suppl* 2017;12(1):44-49. doi: 10.1007/s11789-017-0089-9

101. Beavers K, Beavers D, Bowden R et al. Effect of over-the-counter fish-oil administration on plasma Lp(a) levels in an end-stage renal disease population. *J Ren Nutr* 2009;19(6):443-449. doi: 10.1053/j.jrn.2009.06.005

102. Shakeri A, Tabibi H, Hedayati M. Effects of L-carnitine supplement on serum inflammatory cytokines, C-reactive protein, lipoprotein (a), and oxidative stress in hemodialysis patients with Lp(a) hyperlipoproteinemia. *Hemodial Int* 2010;14(4):498-504. doi: 10.1111/j.1542-4758.2010.00476.x

103. Kooshki A, Taleban F, Tabibi H et al. Effects of omega-3 fatty acids on serum lipids, lipoprotein (a), and hematologic factors in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2011;33(9):892-898. doi: 10.3109/0886022X.2011.605536

104. Bosch T, Thiery J, Gurland H et al. Long-term efficiency, biocompatibility, and clinical safety of combined simultaneous LDL-apheresis and haemodialysis in patients with hypercholesterolaemia and end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(12):1350-1358

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Пятченков Михаил Олегович, канд. мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ. Тел.: +7 (812) 5424314, E-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р. мед. наук
199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Тол-

стого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(812)326-03-26. Тел.: +7(812)234-01-65, E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Доц. Захаров Михаил Владимирович, канд. мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ. Тел.: +7 (812) 5424314, E-mail: vmeda_12@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6549-3991

Щербаков Евгений Вячеславович
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ. Тел.: +7 (812) 5424314, E-mail: evgenvmeda@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3045-1721

Проф. Бельских Андрей Николаевич, чл.-кор. РАН
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0421-3797

About the authors:

Mikhail O. Pyatchenkov, PhD
Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

Alexandr Sh.Rumyantsev MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199106, Russia, St. Petersburg, Department of Faculty therapy St. Petersburg University. Phone: +7 (812) 3260326; E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Mikhail. V. Zakharov, PhD
Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6549-3991

Evgeniy V. Sherbakov
Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: evgenvmeda@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3045-1721

Andrei N. Belskykh, professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences
Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0421-3797

Поступила в редакцию: 01.10.2020

Принята в печать: 24.12.2020

Article received: 01.10.2020

Accepted for publication: 24.12.2020