

Определение концентрации липопротеида(а) в клинической практике: актуальность и нерешенные вопросы

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0004

© О. И. Афанасьева, М. В. Ежов, С. Н. Покровский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва

Для цитирования: Афанасьева Ольга Ильинична, Ежов Марат Владиславович, Покровский Сергей Николаевич.

Определение концентрации липопротеида(а) в клинической практике: актуальность и нерешенные вопросы. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;2(43):47–56. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0004

Абстракт

Повышенный уровень липопротеид(а) [Лп(а)] является наиболее распространенным генетическим нарушением липидного обмена, ассоциированным с ранними проявлениями атеросклероза и атеротромбоза, а также с развитием аортального стеноза в пожилом возрасте.

Измерение концентрации Лп(а) однократно каждому взрослому пациенту для оценки жизненного риска было рекомендовано в 2019 г. Европейским кардиологическим обществом совместно с Европейским обществом атеросклероза, что делает данный анализ крайне востребованным.

Статья освещает современные рекомендации по измерению концентрации Лп(а). Рассматриваются проблемы стандартизации методов количественного определения Лп(а) и гармонизации измерений, что позволит клиницистам корректно интерпретировать результаты для оценки сердечно-сосудистого риска и эффективности проводимой гиполипидемической терапии.

Ключевые слова: липопротеид(а), дислипидемия, методы измерения, лабораторная диагностика дислипидемий, холестерин ЛНП, сердечно-сосудистые заболевания.

Analysis of the concentration of lipoprotein(a) in clinical practice: relevance and unsolved issues

O. I. Afanasyeva, M. V. Ezhov, S. N. Pokrovsky

National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Healthcare Russian Federation, Moscow, Russia

Summary

Elevated level of lipoprotein(a) [Lp(a)] is the most common genetic disorder of lipid metabolism associated with early manifestation of atherosclerosis and atherothrombosis, as well as with the development of aortic stenosis in an old age.

In 2019 European Society of Cardiology in cooperation with the European Society of Atherosclerosis recommended to evaluate the concentration of Lp(a) once for each adult patient, so this test has become rather popular.

The article highlights current recommendations for measuring the concentration of Lp(a). The standardization of methods for quantitative determination of Lp(a) and harmonization of measurements are considered, which will allow clinicians to interpret correctly the results to assess cardiovascular risk and the effectiveness of lipid-lowering therapy.

Key words: lipoprotein(a), dyslipidemia, measurement techniques, laboratory diagnostics of lipids disorders, low density lipoprotein cholesterol, cardiovascular disease.

Внедрение методов количественного определения концентрации липопротеида(а) – насущная необходимость современных кардиологических, неврологических и липидных клиник

Липопротеид(а) (Лп(а)) был открыт в 1963 г. норвежским ученым К. Бергом как новый антиген в крови человека, принадлежащий к семейству апоВ-содержащих липопротеидов. Он представляет собой сложный надмолекулярный комплекс, состоящий из подобной липопротеидам низкой плотности (ЛНП) частицы и ковалентно связанного с ней гликозилированного апоВ(а) (апо(а)). Молекула апо(а) имеет высокую степень гомологии первичной структуры с молекулой плазминогена и обладает выраженным полиморфизмом.

Повышение концентрации Лп(а) связано с широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как атеросклероз коронарных, сонных и артерий нижних конечностей, осложнения после операций реваскуляризации миокарда, а также атеросклеротического стеноза аортального клапана [1, 2].

Сегодня можно говорить о том, что повышенный уровень Лп(а) – гиперлипопротеидемия(а) [гиперЛп(а)] – является наиболее распространенным генетически обусловленным липидным нарушением, встречающимся примерно у 20% популяции, что составляет около 1,4 млрд человек во всем мире [1]. ГиперЛп(а) также является одним из наиболее очевидных факторов остаточного риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных, достигших целевых уровней холестерина ЛНП (ХС ЛНП) на лекарственной терапии с использованием различных классов гиполипидемических препаратов [3–5].

ГиперЛп(а) ассоциирована с проявлениями атеротромботических осложнений, начиная с детского и подросткового возраста [6], инфарктов миокарда в молодом возрасте [7] и заканчивая развитием аортального стеноза в пожилом возрасте [8].

До настоящего времени нет апробированных лекарств, способных эффективно снижать уровень Лп(а). Препараты, блокирующие синтез апо(а) в настоящее время проходят клинические испытания [9]. Экстракорпоральное удаление Лп(а) методами как специфического Лп(а) афереза, так и ЛНП-афереза, позволило продемонстрировать, что снижение Лп(а) приводит к стабилизации и даже регрессии имеющихся атеросклеротических бляшек в коронарных и сонных артериях, а также значимому снижению нежелательных сердечно-сосудистых событий после начала афереза [10–13].

Принципиальной проблемой остается невозможность дифференцировать холестерин, входящий в частицу ЛНП, от холестерина, который входит в состав частицы Лп(а). ХС ЛНП является основным индикатором эффективности проводимой

гиполипидемической терапии. Во всех существующих рекомендациях указаны целевые уровни ХС ЛНП. Повышенная концентрация Лп(а) вносит существенную погрешность в оценку определения данного ключевого биохимического показателя липидного обмена. Исходя из этого, более 30 лет тому назад было предложено использовать скорректированную формулу Фридвальда для правильного расчета значений ХС ЛНП у пациентов с ГиперЛп(а) [14]. Актуальность этого становится все более очевидна при появлении новых поколений биологических гиполипидемических препаратов на основе терапевтических моноклональных антител (МкАт) и коротких интерферирующих РНК, позволяющих существенно снижать ЛНП, при этом они практически не влияют на Лп(а). При высоких концентрациях Лп(а) «истинное» значение ХС ЛНП может существенно отличаться от «рутинного» рассчитанного или измеренного показателя, что приводит к неправильной, как правило, завышенной оценке ХС ЛНП [15, 16]. Например, молодая больная с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), наблюдавшаяся в нашей клинике с тяжелым прогрессирующим течением ишемической болезни сердца (ИБС) и уровнем Лп(а) 200 мг/дл, после назначения препарата терапевтических МкАт ингибитора фермента пропротеин-конвертазы-субтилизин-кексин 9 типа (PCSK9) ХС ЛНП без учета ХС Лп(а) составил 2,2 ммоль/л, тогда как скорректированный уровень ХС ЛНП был не более 0,9 ммоль/л [17].

Кроме того, все более очевидным становится необходимость оценивать вклад концентрации Лп(а) при постановке диагноза СГХС [18], так же, как и при оценке риска [19].

Кому необходимо проводить измерение уровня Лп(а)? Позиция современных рекомендаций

Несмотря на то что гипотеза об участии Лп(а) в возникновении и развитии атеросклероза, независимо от других факторов риска, была высказана более 40 лет тому назад, проведение скрининга на повышенный уровень Лп(а) у лиц со средним и высоким риском возникновения ССЗ впервые было рекомендовано консенсусом Европейского общества атеросклероза по Лп(а) лишь в 2010 г. [20]. С того времени категории пациентов, которым необходимо измерять Лп(а), обсуждаются экспертами и постоянно расширяются.

В последние годы появилось несколько национальных и международных руководств и рекомендаций, регламентирующих измерение концентрации Лп(а) у различных категорий пациентов. Согласно рекомендациям Российского национального общества по изучению атеросклероза, уровень Лп(а) «...следует определять для оценки риска развития ССЗ, а также при характеристике дислипидемий у больных высокого риска или имеющих наследственный анамнез раннего развития ССЗ» [21].



В 2016 г. измерение концентрации Лп(а) было рекомендовано Канадским сердечно-сосудистым обществом для оценки и возможного перерасчета риска у пациентов промежуточного риска или с отягощенным семейным анамнезом раннего развития ИБС, и верхней границей нормы признан уровень Лп(а) 30 мг/дл [22].

Возможно потому, что одни из первых доказательств несомненной пользы от снижения концентрации Лп(а) были получены нами с использованием методов терапевтического афереза [10], в 2017 г. Международным консенсусом было рекомендовано определять Лп(а) однократно у всех пациентов умеренного и высокого риска, с преждевременным развитием ССЗ, а также с семейным анамнезом ранних ССЗ или с рецидивами ССО на фоне исходно нормальных или целевых уровней ХС ЛНП на фоне терапии статинами [23]. В 2018 г. Американская коллегия кардиологов, совместно с Американской ассоциацией сердца, расширила спектр показаний для измерения Лп(а), рекомендуя проводить измерение у пациентов с семейным или персональным анамнезом преждевременных ССЗ, не объясняющихся основными факторами риска атеросклероза [24]. В свою очередь, Национальная липидная ассоциация США впервые не только включила Лп(а) в перечень измеряемых, но и расширила показания для определения уровня Лп(а), добавив: 1) пациентов с первичной гиперхолестеринемией с уровнем ХС ЛНП более 190 мг/дл (4,9 ммоль/л) или подозрением на СГХС; 2) для решения о назначении статинов лицам в возрасте 40–70 лет с пограничным 10-летним риском ССЗ; 3) при проведении каскадного скрининга членов семей с тяжелой СГХС; а также 4) для выявления лиц, имеющих риск прогрессирующего стеноза аортального клапана [25]. Совместные рекомендации Европейского кардиологического общества и Европейского общества атеросклероза, опубликованные в 2019 г., рекомендуют измерять уровень Лп(а) однократно у каждого взрослого пациента хотя бы один раз в жизни для оценки жизненного риска, при этом у пациентов с уровнем Лп(а) более 180 мг/дл (430 нмоль/л) риск развития ССЗ приравнивается к риску у пациентов с диагнозом СГХС [26]. Согласно консенсусу специалистов Великобритании «HEART UK consensus statement», концентрацию Лп(а) следует также измерять у взрослых с персональным или семейным анамнезом преждевременного развития атеросклеротического ССЗ, у родственников первой линии, имеющих Лп(а) более 200 нмоль/л (84 мг/дл), у пациентов с СГХС, у пациентов со стенозом аортального клапана и у лиц с пограничным (менее 15%) 10-летним риском ССО [27].

Таким образом, можно говорить о том, что измерение Лп(а) необходимо проводить лицам: 1) с семейным анамнезом возникновения ранних ССЗ; 2) проявлениями ишемических симптомов

в молодом возрасте, особенно у мужчин в возрасте до 50 лет; 3) прогрессирующим ССЗ, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию; 4) СГХС; 5) стенозом аортального клапана; 6) хроническими заболеваниями почек; 7) осложнениями или повторяющимися операциями по реваскуляризации миокарда [16].

Методики измерения концентрации Лп(а)

За длительное время изучения Лп(а) методы его количественного определения претерпели существенные изменения. Ученые столкнулись с проблемами в интерпретации данных, полученных с помощью различных методов, а также с необходимостью соблюдения ряда требований, обеспечивающих возможность получения корректных результатов измерений. В начале исследований способы определения Лп(а) в плазме или сыворотке включали методы не только количественного, но и полуколичественного анализа и представляли широкий спектр иммунохимических методов. В результате активного изучения роли Лп(а) в развитии ИБС стало очевидно, что разброс в концентрациях Лп(а), измеренных с использованием различных коммерчески доступных наборов, очень велик [28, 29]. Это, в свою очередь, может быть одним из основных источников артефактов в результатах клинических исследований.

В настоящее время арсенал доступных методов для количественного определения Лп(а) существенно уменьшился и представлен преимущественно методами турбидиметрии, нефелометрии для автоматических анализаторов, а также иммуноферментным анализом (ИФА).

Количественное определение холестерина, входящего в состав Лп(а) (ХС-Лп(а)), методом, основанным на автоматическом определении холестерина в профиле флотации при проведении ультрацентрифугирования в градиенте плотности (Vertical auto profile или VAP-тест), использующимся для автоматизированного определения фракций и подфракций различных классов липопротеидов, к сожалению, не обладает необходимой точностью и плохо коррелирует с молекулярной массой Лп(а) [30], предположительно за счет перекрытия диапазонов флотации Лп(а) и ЛВП.

Из-за того, что указанный метод VAP, помимо определения ХС-Лп(а), позволяет одновременно оценить весь спектр фракций и, что особенно ценно, подфракций липопротеидов, с использованием VAP-теста в ряде стран проводится достаточно большое количество измерений [31]. Несогласованность и возможная неточность получаемых результатов измерения концентрации Лп(а) с использованием данного метода диктуют необходимость проведения повторного анализа для оценки концентрации Лп(а) во избежание неправильной классификации пациентов в группы умеренного и высокого риска развития ССО.

Уровень ХС-Лп(а), измеренный в лектин-связанной фракции Лп(а), также не коррелировал с увеличением риска ССО в Фремингемском исследовании, в отличие от методов измерения, основанных на определении белкового компонента Лп(а) [32].

Недавно был описан метод количественного иммунофиксационного электрофореза для определения Лп(а) [33]. Однако до настоящего времени он не нашел применения в клинической практике.

Методические проблемы измерения концентрации Лп(а)

Высокая степень гетерогенности молекулы белка апо(а) по размеру, основанная на различном количестве повторов одного из структурных доменов апо(а) – крингла KIV₂ (рис. 1, А и Б): ковалентная, посредством дисульфидной связи, ассоциация двух белков – апо(а) и апоВ100 ЛНП-подобной частицы с образованием единого надмолекулярного комплекса (рис. 1, А); наличие в плазме пула свободного апо(а) (рис. 1, В); возможность образования комплексов с хиломикронами, а также высокая степень гомологии первичной аминокислотной последовательности апо(а) и плазминогена (рис. 1, Г) – представляют собой серьезные проблемы при разработке иммунохимических тест-систем для измерения Лп(а). По мнению ряда экспертов, интерпретация

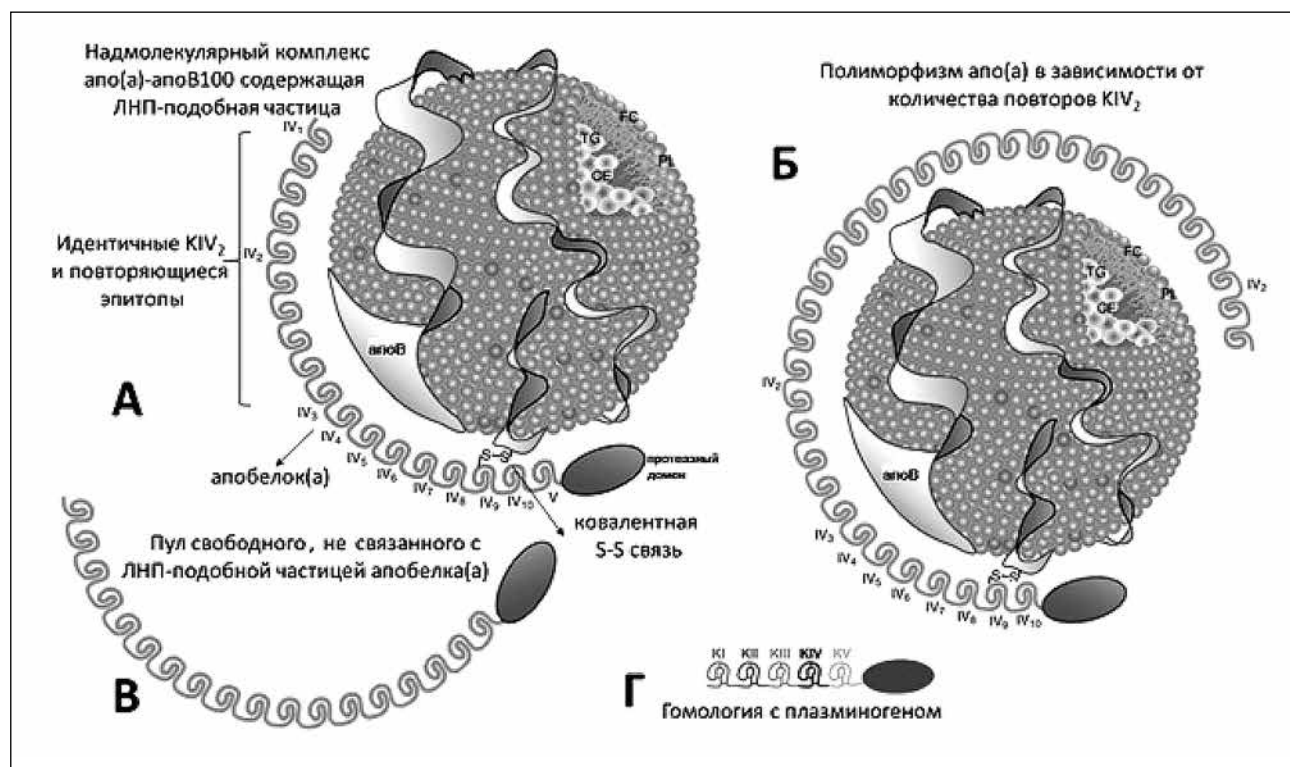
результатов многих клинических исследований, касающихся роли Лп(а) как фактора риска развития ИБС, могла быть искажена из-за погрешностей измерения и отсутствия стандартизации препаратов Лп(а), использованных в качестве калибраторов [34, 35]. По-видимому, именно неудачно выбранные методы определения концентрации Лп(а), а также длительное хранение образцов в ненадлежащих условиях [34] привели к отрицательным результатам первых проспективных исследований взаимосвязи Лп(а) с ИБС. Это привело к снижению интереса к данной проблематике и существенно затормозило развитие всего направления по изучению Лп(а).

Сравнение результатов измерения Лп(а), проведенного в двух крупных исследованиях – Фремингемском и Исследовании здоровья врачей, показало, что используемый метод определения концентрации Лп(а) может существенно влиять на результаты клинических исследований [35].

В основе проблем, связанных с высокой вариабельностью получаемых данных, лежат различия: 1) в свойствах используемых антител; 2) точности и чувствительности методов; 3) условиях и времени хранения как компонентов набора, так и исследуемых образцов; 4) протоколах подготовки проб, не учитывающих высокую лабильность сложно организованной частицы Лп(а).

Одной из основных причин сложности иммунохимического определения Лп(а) является наличие

Рисунок 1. Структурные особенности строения частицы Лп(а), осложняющие разработку и стандартизацию его количественного определения



Примечания: А – наличие повторяющихся идентичных эпитопов крингла KIV₂, Б – различное количество таких кринглов KIV₂ в молекуле апо(а), В – наличие в плазме свободного, не входящего в состав Лп(а), белка апо(а), Г – высокая степень гомологии первичных структур белков апо(а) и плазминогена.

у разных людей разного количества идентичных эпитопов, пропорциональных количеству кринглов KIV2, которые могут повторяться в молекулах апо(а) от 3 до 40 раз и более.

МкАт против антигенной детерминанты, расположенной на крингле KIV2, особенно используемые в качестве проявляющих, могут давать различный сигнал при измерении Лп(а) с изоформами с большим и малым количеством повторов KIV2. Поэтому если исследуемый образец и стандарт набора для определения содержат разные изоформы апо(а), полученные результаты могут быть не вполне корректными. Таким образом, методы, «чувствительные к размеру апо(а) изоформ», как правило, занижают концентрацию Лп(а) в образцах с низкомолекулярными изоформами апо(а) и, наоборот, – завышают в образцах с высокомолекулярными изоформами апо(а). Исследование влияния размера изоформ на точность определения Лп(а) показало, что наиболее чувствительными к размеру апо(а) изоформ являются МкАт, специфичные к антигенным детерминантам, расположенным на KIV2. Использование в ИФА МкАт, специфичных к эпитопам KIV девятого типа (KIV9), позволяет идентифицировать одну молекулу апо(а) и до настоящего времени считается золотым стандартом среди всех доступных методов ИФА для определения Лп(а) [1, 36].

Стандартизация методов количественного определения концентрации Лп(а)

Нужно отметить, что одной из причин того, что Американская липидная ассоциация не включала Лп(а) в скрининг в качестве одного из показателей стандартной липидной панели, являлись проблемы в стандартизации методов его определения [37].

В 1995 г. для стандартизации методов определения Лп(а) была создана рабочая группа Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины, в которую вошли сотрудники Вашингтонского университета под руководством профессора S. Marcovina. Проект стандартизации методов количественного определения Лп(а) состоял из трех этапов и включал: 1) оценку аналитических характеристик существующих методов определения концентрации Лп(а); 2) создание стабильного универсального калибратора (референсного материала) и 3) оценку систематической ошибки после калибровки тест-систем с использованием референсного стандарта Лп(а) [37].

Использование единого референсного стандарта позволяет уменьшить вариабельность, связанную с использованием различных калибраторов у разных производителей тест-систем, но не дает возможности получать абсолютно точные значения. Дополнительными факторами несогласованности результатов являются различия: в реакционной способности и аффинности используемых антител, точности и надежности самих анализов, а также различия в дизайне тест-систем [35, 37].

Тем не менее разработанный рабочей группой Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины совместно с научно-исследовательскими учреждениями и несколькими диагностическими компаниями референсный материал IFCC SRM 2B был принят комитетом экспертов ВОЗ по биологической стандартизации в качестве «первого международного референтного реагента WHO/IFCC для липопротеида(а) для иммуноанализа».

Гармонизация результатов определения концентрации Лп(а) на современном этапе

К сожалению, в настоящее время становится очевидным, что ни один эталонный материал, будь то первичный (очищенный препарат Лп(а)) или вторичный (пулированная сыворотка), не сможет позволить стандартизировать методы измерения Лп(а). В настоящее время речь может идти только о гармонизации результатов количественного определения концентрации Лп(а) [37], которая, в отличие от стандартизации, предполагает уменьшение разброса до приемлемого уровня результатов измерений, полученных с использованием различных аналитических систем. Согласно описанным выше проблемам, можно выделить несколько направлений процесса гармонизации.

Чувствительность метода измерения к изоформам апо(а)

Присутствие у подавляющего большинства людей двух изоформ апо(а), различающихся по размеру, с большим и меньшим количеством повторов, делает вопрос о чувствительности метода к изоформам в большей степени академическим, ввиду существующей вариабельности концентрации Лп(а), не зависящей от изоформы [38] и значимых расово-этнических различиях в уровне Лп(а) [39]. Кроме того, недавно была описана мутация SNP, обуславливающая низкий уровень Лп(а) при наличии низкомолекулярной изоформы апо(а) [40].

К тому же в настоящее время нет широкодоступных коммерческих тест-систем, в которых используются антитела с доказанной специфичностью к уникальной и только один раз встречающейся антигенной детерминанте в молекуле апо(а). Наличие высокой гомологии даже между неповторяющимися типами крингла KIV, такими как KIV1 или KIV3–10 [41], значительно усложняет получение таких антител.

Учитывая обратную взаимосвязь между концентрацией Лп(а) и размером изоформы апо(а), несмотря на то, что относительная ошибка может составить до 35% у носителей высокомолекулярных изоформ, ввиду низкого абсолютного значения концентрации, это приводит к абсолютному смещению концентрации Лп(а) на несколько мг/дл. Относительное смещение для большинства

носителей низкомолекулярных изоформ составляет около 10%, что также соответствует лишь незначительному смещению измеренных значений абсолютной концентрации Лп(а) [42].

Несколько опубликованных крупных метаанализов связи уровня Лп(а) с развитием ИБС и ее осложнений не показали достоверных отличий по относительному риску, полученных в исследованиях с использованием методов, чувствительных и нечувствительных к размерам изоформ апо(а) [43].

Таким образом, в терминах первичной оценки уровня Лп(а) у пациента – анализ может быть выполнен с использованием метода как чувствительного, так и нечувствительного к изоформам апо(а). И только в случае получения результатов, находящихся в пограничной зоне, близкой к уровню оценки риска, связанного с концентрацией Лп(а), можно рекомендовать повторное измерение с использованием метода, нечувствительного к изоформам.

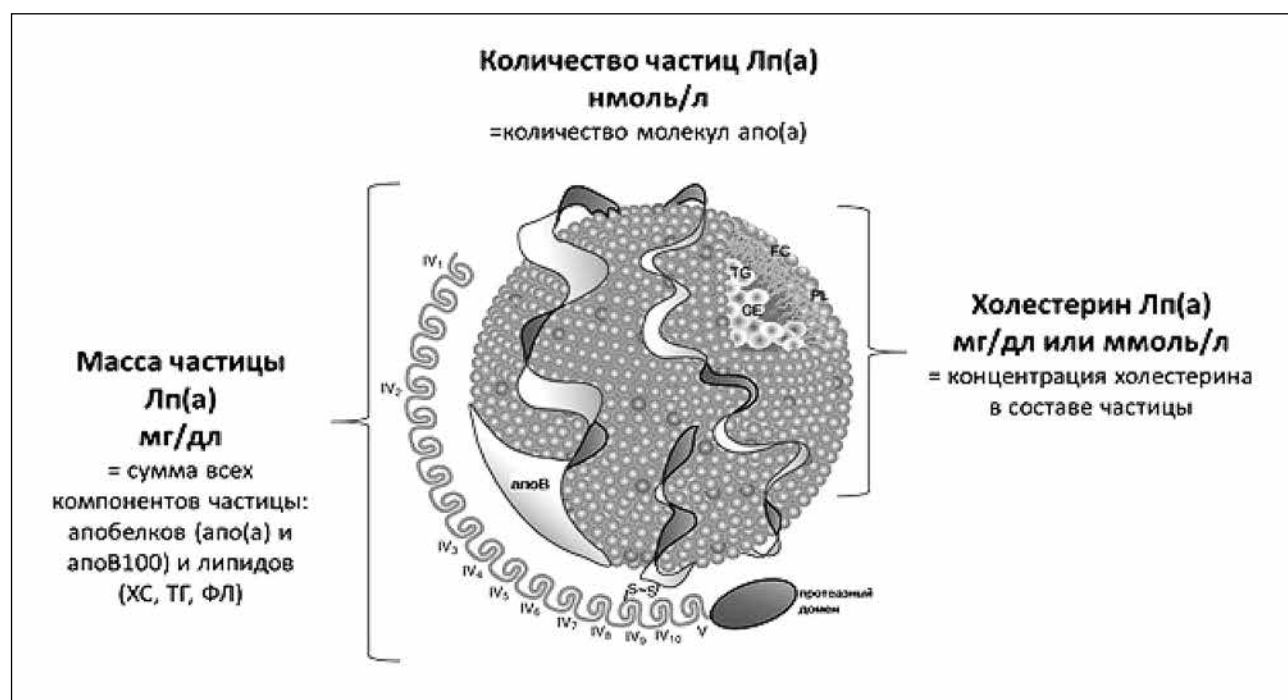
Наличие двух единиц измерений в выражении значений концентрации Лп(а)

Другой проблемой, требующей дальнейшего обсуждения и решения, является представление результатов в различных единицах измерений – в виде общей массы частицы Лп(а) в мг/дл, в количестве частиц Лп(а) (строго говоря, в количестве апо(а)) в нмоль/л, или концентрации ХС-Лп(а) (рис. 2). Наличие различных единиц измерения

вносит серьезную путаницу при оценке результатов анализов концентрации Лп(а), полученных в различных лабораториях, и в настоящее время является, на наш взгляд, значительно большей проблемой. Исторически наиболее распространенным выражением концентрации Лп(а) является «мг/дл», что отражает общую массу частиц Лп(а). Ограничением такого подхода может быть то, что переменные количества каждого из компонентов частицы Лп(а) (липидные, углеводные и белковые) могут значимо отличаться у различных пациентов и тем самым – исказить истинное значение концентрации Лп(а). Учитывая высокий полиморфизм, различную степень гликозилирования молекулы апобелка(а), возможную гетерогенность липид-содержащей части Лп(а), можно утверждать, что трудно использовать точный коэффициент или формулу пересчета концентрации Лп(а), выраженной в мг/дл, в концентрацию, выраженную в нмоль/л [44]. Коэффициент пересчета будет существенно различаться в зависимости от молекулярной массы апобелка(а), а также от используемого метода. Усредненный коэффициент пересчета мг/дл в нмоль/л оценивается как 2,4. Однако его использование позволяет получить только приблизительные данные и вносит дополнительный вклад в суммарную вариабельность получаемых результатов [37, 44].

Учитывая широкую вариабельность концентраций Лп(а) у человека (от 0,1 до 400 мг/дл и более), использование двух различных способов

Рисунок 2. Используемые размерности при представлении результатов определения концентрации Лп(а)



Примечания: апо(а) – апобелок(а), апоВ100 – апобелок В100, ТГ – триглицериды, ФЛ – фосфолипиды, ХС – холестерин.



представления результатов приводит к возникновению серьезных ошибок и искажений, например, когда пациент выполняет анализы в процессе обследования или лечения в разных лабораториях, использующих различные методы, или при сборе данных из разных клиник в процессе проведения многоцентровых исследований. Согласно рекомендации рабочей группы по Лп(а), предпочтительно представлять данные в нмоль/л белка апо(а) [1].

С биохимической точки зрения определение Лп(а) по количеству циркулирующих частиц является наиболее правильным, однако большинство накопленных в настоящее время клинических и экспериментальных данных о связи Лп(а) с ССЗ выражено, как правило, в единицах массы, т.е. мг/дл [22, 45]. Рекомендации по измерению Лп(а), так же как и его целевые уровни, активно обсуждаемые вплоть до настоящего времени, а также большинство коммерчески доступных наборов для определения Лп(а) до сих пор представляют результаты в мг/дл [46].

Недавно опубликованная работа по сравнению результатов анализов 144 образцов сыворотки крови человека, полученных с использованием 6 широко применяемых в настоящее время коммерчески доступных методов определения Лп(а) наглядно демонстрирует, что проблема вариабельности получаемых значений уменьшилась, но по-прежнему окончательно не решена. Несмотря на использование пяти отдельных калибраторов, выдержанных условий и непродолжительного времени хранения образцов, вариабельность между методами при определении одних и тех же образцов достигала 80 мг/дл в области высоких (150 мг/дл) концентраций Лп(а), при этом данные различия, как правило, не объяснялись размерами апо(а). Обращает на себя внимание, что два метода, калибраторы которых были стандартизованы относительно вторичного референсного материала SRM-2В и выражали Лп(а) в количестве частиц в нмоль/л, также демонстрировали широкую вариабельность полученных значений [46].

Настало время введения измерения Лп(а) в широкую практику клиничко-диагностических лабораторий, несмотря на все существующие методические проблемы, ранее сдерживавшие этот процесс [25]. Необходимость однократного измерения Лп(а) у взрослых людей, предложенная в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза [26], делает этот анализ востребованным в современных клинических лабораториях и необходимым для оценки жизненного риска для большого количества пациентов.

Заключение

Определение концентрации Лп(а) является насущной необходимостью современных кардиологических, неврологических и липидных клиник как в нашей стране, так и за рубежом. Гармонизация измерения концентрации Лп(а) при использовании различных методов находится в процессе решения. Несмотря на то что это длительный и трудоемкий процесс, требующий консолидации усилий специалистов различных областей, он не должен мешать внедрению измерения концентрации Лп(а) в рутинную клиническую практику. Однократное определение концентрации Лп(а) каждому взрослому человеку должно стать неотъемлемой частью современной клинической диагностики при определении показателей липидного спектра.

Для правильной и корректной интерпретации данных при определении концентрации Лп(а) необходимо, чтобы клиницисты были осведомлены о существующих метрологических проблемах. Повторные измерения концентрации Лп(а) для оценки эффективности гиполипидемической лекарственной или экстракорпоральной терапии должны проводиться с использованием одинаковых методов или в одних и тех же клиничко-диагностических лабораториях. Грамотное отношение к результатам измерения концентрации Лп(а) поможет избежать ошибок прошлых лет, существенно замедливших оценку этого значимого фактора риска, а также ускорит процесс поиска новых средств для снижения уровня Лп(а).

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Список литературы

1. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM, Moriarty PM, Rader DJ, Remaley AT, Reyes-Soffer G, Santos RD, Thanassoulis G, Witztum JL, Danthi S, Olive M, Liu L. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(2):177–92. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.014.
2. Afanasieva OI, Pokrovsky SN. Hyperlipoproteinemia(a) as a dangerous genetically determined violation of lipid metabolism and risk factor of atherothrombosis and cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5):101–8. Russian (Афанасьева ОИ, Покровский СН. Гиперлипопротеидемия(а) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(5):101–108). doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-101-8.
3. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, Schwartz GG, Olsson AG, Colhoun HM, Kronenberg F, Drechsler C, Wanner C, Mora S, Lesogor A, Tsimikas S. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet*. 2018;392(10155):1311–20. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31652-0.
4. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, Im K, Lira Pineda A, Wasserman SM, Češka R, Ezbov MV, Jukema JW, Jensen HK, Tokgözoğlu SL, Mach F, Huber K, Sever PS, Keech AC, Pedersen TR, Sabatine MS. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019;139(12):1483–92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
5. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, Frasz Z, Goodman SG, Halvorsen S, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Moriarty PM, Moryusef A, Pordy R, Roe MT, Sinnaeve P, Tsimikas S, Vogel R, White HD, Zahger D, Zeiber AM, Steg PG, Schwartz GG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(2):133–44. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.057.
6. Sultan SM, Schupf N, Dowling MM, Devereux GA, Kirton A, Elkind MS. Review of lipid and lipoprotein(a) abnormalities in childhood arterial ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2014;9(1):79–87. doi: 10.1111/ijss.12136.
7. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2008;117(2):176–84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.715698.
8. Capoulade R, Yeang C, Chan KL, Pibarot P, Tsimikas S. Association of Mild to Moderate Aortic Valve Stenosis Progression With Higher Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipid Levels: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2018;3(12):1212–17. doi: 10.1001/jamacardio.2018.3798.
9. Kosmas CE, Sourlas A, Mallarkey G, Silverio D, Ynoa DY, Montan PD, Guzman E, Garcia MJ. Therapeutic management of hyperlipoproteinemia(a). *Drugs Context*. 2019;8:212609. doi: 10.7573/dic.212609.
10. Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Ezbov MV. Lipoprotein(a) apheresis. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(4):351–8. doi: 10.1097/MOL.0000000000000319.
11. Schettler VJJ, Neumann CL, Peter C, Zimmermann T, Julius U, Hobenstein B, Roeseler E, Heigl F, Grützmaier P, Blume H, Klingel R, Vogt A; Scientific Board of GLAR for the German Apheresis Working Group. Lipoprotein apheresis is an optimal therapeutic option to reduce increased Lp(a) levels. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2019;14 (Suppl 1): 33–8. doi: 10.1007/s11789-019-00094-4.
12. Safarova MS, Ezbov MV, Afanasieva OI, Matchin YG, Atanesyan RV, Adamova IY, Utkina EA, Konovalov GA, Pokrovsky SN. Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscler Suppl*. 2013;14(1):93–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.015.
13. Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Ezbov MV. Therapeutic Apheresis for Management of Lp(a) Hyperlipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(11):68. doi: 10.1007/s11883-020-00886-0.
14. Dahlen GH. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations In: Scanu AM, editor. *Lipoprotein(a)*. New York: Academic Press; 1990:151–73.
15. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. 'LDL-C' = LDL-C + Lp(a)-C: implications of achieved ultra-low LDL-C levels in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 era of potent LDL-C lowering. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(3):169–78. doi: 10.1097/MOL.0000000000000171.
16. Tsimikas S, Stroes ESG. The dedicated "Lp(a) clinic": A concept whose time has arrived? *Atherosclerosis*. 2020;300:1–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.003.
17. Chubykina UV, Afanasieva OI, Khachatryan NT, Kukava NG, Vasiliev VP, Ezbov MV. Severe hyperlipoproteinemia(a) as a factor of rapidly progressive coronary artery disease in a young woman with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5):72–3. Russian (Чубыкина УВ, Афанасьева ОИ, Хачатрян НТ, Кукава НГ, Васильев ВП, Езов МВ. Выраженная гиперлипопротеидемия(а) как фактор быстропрогрессирующей ишемической болезни сердца у молодой женщины в гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(5):72–3). doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-72-73.

18. Sun D, Cao YX, Li S, Guo YL, Wu NQ, Gao Y, Dong QT, Liu G, Dong Q, Li JJ. A modified algorithm with lipoprotein(a) added for diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Clinical Cardiology*. 2019;42(10):988–94. doi: 10.1002/clc.23251.
19. Chheng D, Pang J, Ellis KL, Hillis GS, Watts GF, Schultz CJ. Elevated lipoprotein(a) and low-density lipoprotein cholesterol as predictors of the severity and complexity of angiographic lesions in patients with premature coronary artery disease. *J Clin Lipidol*. 2018;12(4):1019–26. doi: 10.1016/j.jacl.2018.03.090.
20. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borjén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844–53. doi: 10.1093/eurheartj/ehq386.
21. Ezbov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Bazban SS, Balakbonova TV, Barbarash OL, Boitsov SA, Bubnova MG, Voevoda MI, Galyavich AS, Gornyakova NB, Gurevich VS, Drapkina OM, Duplyakov DV, Eregin SYA, Zubareva MU, Karpov RS, Karpov YuA, Koziolova NA, Konovalov GA, Konstantinov VO, Kosmacheva ED, Martynov AI, Nebieridze DV, Pokrovsky CH, Ragino YUI, Skibitsky VV, Smolenskaya OG, Chazova IE, Shalnova SA, Shaposhnik II, Kukbarchuk VV. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2017;3(28):5–22. Russian (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Аронов ДМ, Арабидзе ГГ, Ахмеджанов НМ, Бажан СС, Балахонова ТВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Бубнова МГ, Воевода МИ, Галевич АС, Горнякова НБ, Гуревич ВС, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Ерегин СЯ, Зубарева МЮ, Карпов РС, Карпов ЮА, Козиолова НА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Космачева ЕД, Мартынов АИ, Небиеридзе ДВ, Покровский СН, Рагино ЮИ, Скибицкий ВВ, Смоленская ОГ, Чазова ИЕ, Шальнова СА, Шапошник ИИ, Кухарчук ВВ. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3(28):5–22).
22. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, Francis GA, Genest J Jr, Grover S, Gupta M, Hegele RA, Lau DC, Leiter LA, Lonn E, Mancini GB, McPherson R, Ngui D, Poirier P, Sievenpiper JL, Stone JA, Thanassoulis G, Ward R. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263–82. doi: 10.1016/j.cjca.2016.07.510.
23. Stefanutti C, Julius U, Watts GF, Harada-Shiba M, Cossu M, Schettler VJ, De Silvestro G, Soran H, Van Lennep JR, Pisciotto L, Klur HU, Widbalm K, Moriarty PM; MIGHTY MEDIC Multinational Society. Toward an international consensus-Integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs. *J Clin Lipidol*. 2017;11(4):858–71.e3. doi: 10.1016/j.jacl.2017.04.114.
24. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ ACC/ AACVPR/ AAPA/ ABC/ ACPM/ ADA/ AGS/ APHA/ ASPC/ NLA/ PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3234–3237]. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168–209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
25. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, Orringer CE. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2019;13(3):374–92. doi: 10.1016/j.jacl.2019.04.010.
26. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
27. Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, Datta D, Capps N, Shoulders C, Qureshi N, Rees A, Main L, Cramb R, Viljoen A, Payne J, Soran H; HEART UK Medical, Scientific and Research Committee. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action [published correction appears in *Atherosclerosis*. 2020;296:48]. *Atherosclerosis*. 2019;291:62–70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011.
28. Berg K. Confounding results of Lp(a) lipoprotein measurements with some test kits. *Clin Genet*. 1994;46(1 Spec No):57–62. doi: 10.1111/j.1399-0004.1994.tb04203.x.
29. Wieringa G. Lipoprotein(a): what's in a measure? *Ann Clin Biochem*. 2000;37(Pt 5):571–80. doi: 10.1258/0004563001899799.
30. Yeang C, Clopton PC, Tsimikas S. Lipoprotein(a)-cholesterol levels estimated by vertical auto profile correlate poorly with Lp(a) mass in hyperlipidemic subjects: Implications for clinical practice interpretation of Lp(a)-mediated risk. *J Clin Lipidol*. 2016;10(6):1389–96. doi: 10.1016/j.jacl.2016.09.012.
31. Quispe R, Hendrani AD, Baradaran-Noveiry B, Martin SS, Brown E, Kulkarni KR, Banach M, Toth PP, Brinton EA, Jones SR, Joshi PH. Characterization of lipoprotein profiles in patients with hypertriglyceridemic Fredrickson-Levy and Lees dyslipidemia phenotypes: The Very Large Database of Lipids Studies 6 and 7. *Arch Med Sci*. 2019;15(5):1195–202. doi: 10.5114/aoms.2019.87207.

32. Lamon-Fava S, Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Deluca C, White CC, Cupples LA, McNamara JR, Seman LJ, Bongard V, Schaefer EJ. Lipoprotein(a) levels, apo(a) isoform size, and coronary heart disease risk in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res.* 2011;52(6):1181–7. doi: 10.1194/jlr.M012526.
33. Guadagno PA, Summers Bellin EG, Harris WS, Dayspring TD, Hoefner DM, Thiselton DL, Stanovick B, Warnick GR, McConnell JP. Validation of a lipoprotein(a) particle concentration assay by quantitative lipoprotein immunofixation electrophoresis. *Clin Chim Acta.* 2015;439:219–24. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.013.
34. Kronenberg F, Trenkwalder E, Dieplinger H, Utermann G. Lipoprotein(a) in stored plasma samples and the ravages of time. Why epidemiological studies might fail. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(12):1568–72. doi: 10.1161/01.atv.16.12.1568.
35. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem.* 2003;49(11):1785–96. doi: 10.1373/clinchem.2003.023689.
36. Kronenberg F, Tsimikas S. The challenges of measuring Lp(a): A fight against Hydra? *Atherosclerosis.* 2019;289:181–3. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.019.
37. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein(a) measurements for clinical application. *J Lipid Res.* 2016;57(4):526–37. doi: 10.1194/jlr.R061648.
38. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein(a). *J Lipid Res.* 2016;57(8):1339–59. doi: 10.1194/jlr.R067314.
39. Lee SR, Prasad A, Choi YS, Xing C, Clopton P, Witztum JL, Tsimikas S. LPA Gene, Ethnicity, and Cardiovascular Events. *Circulation.* 2017;135(3):251–63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024611.
40. Coassin S, Erhart G, Weissensteiner H, Eca Guimarães de Araújo M, Lamina C, Schönberr S, Forer L, Haun M, Losso JL, Köttgen A, Schmidt K, Utermann G, Peters A, Gieger C, Strauch K, Finkstedt A, Bale R, Zoller H, Paulweber B, Eckardt KU, Hüttenbofer A, Huber LA, Kronenberg F. A novel but frequent variant in LPA KIV-2 is associated with a pronounced Lp(a) and cardiovascular risk reduction. *Eur Heart J.* 2017;38(23):1823–31. doi: 10.1093/eurheartj/ehx174.
41. Coassin S, Schönberr S, Weissensteiner H, Erhart G, Forer L, Losso JL, Lamina C, Haun M, Utermann G, Paulweber B, Specht G, Kronenberg F. A comprehensive map of single-base polymorphisms in the hypervariable LPA kringle IV type 2 copy number variation region. *J Lipid Res.* 2019;60(1):186–99. doi: 10.1194/jlr.M090381.
42. Kronenberg F. Prediction of cardiovascular risk by Lp(a) concentrations or genetic variants within the LPA gene region. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2019;14(Suppl 1):5–12. doi: 10.1007/s11789-019-00093-5.
43. Emerging Risk Factors Collaboration; Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009;302(4):412–23. doi: 10.1001/jama.2009.1063.
44. Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, Xia S, Witztum JL, Marcovina SM. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol.* 2018;12(5):1313–23. doi: 10.1016/j.jacl.2018.07.003.
45. Varvel S, McConnell JP, Tsimikas S. Prevalence of Elevated Lp(a) Mass Levels and Patient Thresholds in 532 359 Patients in the United States. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(11):2239–45. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308011.
46. Scharnagl H, Stojakovic T, Dieplinger B, Dieplinger H, Erhart G, Kostner GM, Herrmann M, März W, Grammer TB. Comparison of lipoprotein(a) serum concentrations measured by six commercially available immunoassays. *Atherosclerosis.* 2019;289:206–13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.015.