

Экстракорпоральные методы лечения рефрактерных дислипидемий

Г. А. Коновалов, В. В. Кухарчук*, С. Н. Покровский*
Медицинский Центр МЕДСИ, РКНПК Росмедтехнологий*, Москва

Абстракт

В статье приводятся факторы риска развития ИБС, а также причины рефрактерной к традиционному лекарственному лечению дислипидемии. Приводятся собственные данные и обзор литературы по применению экстракорпоральных методов лечения рефрактерной дислипидемии и осложнений атеросклероза.

Ключевые слова: рефрактерная дислипидемия, экстракорпоральные методы лечения, каскадная плазмофильтрация, иммуносорбция, гепарин ЛНП преципитация (HELP), ЛНП-аферез. Лп(а)-аферез, плазмаферез.

Extracorporeal treatment of Refractory dyslipidemia

G. A. Konovalov, V. V. Kukharchuk, S. N. Pokrovskiy

Abstract

In the article you can find risk factors of the development of coronary heart disease, and reasons of refractory for the traditional medical treatment dyslipidemia. Author gives his own data and the survey of literature about extracorporeal methods of treatment for refractory dyslipidemia and complications of atherosclerosis. Author also gives the results of using this methods of treatment and displays for using it in a clinical practice.

Key words: Atherosclerosis. Refractory dyslipidemia. Extracorporeal methods of treatment. Cascade plasmofiltration. Immunoabsorbtion. Heparin LDL precipitation (HELP). LDL-apheresis. Lp(a)-apheresis. Plasmapheresis.

Факторы риска и эпидемиология

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и другие заболевания, обусловленные атеросклерозом, остаются в России основной причиной смертности взрослого населения. Наиболее значимыми факторами риска ИБС являются дислипидемия, гипертония, курение, сахарный диабет, ожирение, гиперфибриногенемия, мужской пол и другие.

Несмотря на признание атеросклероза полиэтиологическим заболеванием, ведущая роль в развитии этого заболевания принадлежит нарушениям липидного обмена. Коварность заболевания заключается в том, что пациенты могут очень долго не знать о повышении его уровня, пока не появятся клинические признаки ИБС.

При этом факторами риска является не только повышение уровня атерогенных липопротеидов, включая липопротеиды низкой плотности (ЛНП), липопротеид(а), триглицериды, но и снижение антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛВП).

Одним из доказательств ведущей роли гиперхолестеринемии в развитии атеросклероза, является его выявление у детей с наследственной гиперхолестеринемией, так как они не имеют никаких других факторов риска, кроме повышенной концентрации атерогенных фракций холестерина, (они не курят, подвижны, нет гипертонии, избыточного веса, диабета и т.д.).

Наследственная гиперхолестеринемия является наиболее тяжелой формой дислипидемии.

Прогноз больных с наследственной гиперхолестеринемией без лечения, особенно при гомозиготной ее форме, – неблагоприятный. Гомозиготная форма заболевания встречается у 2–3 человек на миллион населения, а гетерозиготная форма – у 1 на 500 человек населения, т.е. в России у 300 тыс. человек, в Москве – более чем у 20 тыс. человек.

По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире от сердечно-сосудистых заболеваний умирают более 17 миллионов человек, из них от ИБС – более 7 миллионов. Снижение смертности от ИБС в большинстве стран Европы и США связывают с устранением факторов риска или причин заболевания и прежде всего с адекватной коррекцией нарушений липидного обмена.

Повышенный уровень холестерина ЛНП во многом определяет риск развития ИБС, обусловленной атеросклерозом коронарных артерий. Лп(а) также рассматривается сегодня как независимый фактор риска и биохимический маркер атеросклероза, уровень которого в крови невозможно нормализовать существующими лекарственными препаратами.

При этом: Лп(а) является генетической причиной сосудистых заболеваний, фактором риска рецидива после стентирования и аортокоронарного шунтирования (АКШ), независимым фактором риска инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Риск осложнений ИБС при высоком уровне Лп(а) повышается в 8 раз при одновременном повышении ЛНП, диета и лекарства существенно не уменьшают его уровень.

Аферез Лп(а)

Эффективное снижение уровня холестерина ЛНП и Лп(а) представляет собой важную задачу, так как приводит к стабилизации и регрессии атеросклеротического процесса в коронарных, мозговых, периферических артериях и предупреждает развитие инфаркта миокарда, инсульта, гангрены нижних конечностей.

Основными видами профилактики и лечения атеросклероза в настоящее время являются изменение стиля жизни, отказ от курения, диета и гиполипидемические лекарства. У большей части пациентов с дислипидемиями комбинация лекарственных препаратов приводит к достижению целевых значений липидов. Однако у пациентов с семейной гиперхолестеринемией диета и лекарственные препараты малоэффективны. Обусловлено это тем, что при гомозиготной форме заболевания отсутствуют белки-рецепторы к ЛНП, а при гетерозиготной форме заболевания количество функционирующих рецепторов менее 50%. Такие больные нуждаются в интенсивном снижении атерогенных фракций холестерина, в противном случае у них во 2-3 декадах жизни развивается ИБС, которая протекает тяжело и, как правило, заканчивается неблагоприятным исходом. Распространенность семейной гиперхолестеринемии с учетом гетерозиготных форм заболевания, составляет 2 тыс больных на 1 млн населения. Программный ЛНП-аферез в Германии при семейной гиперхолестеринемии получают 12 пациентов на 1 млн человек населения.

Кроме этого, лечение лекарственными препаратами неэффективно у пациентов ИБС с повышенным уровнем Лп(а). Невозможно применять холестерин-снижающие препараты у беременных женщин, пациентов с заболеваниями печени, в случаях аллергии или осложнениях от применения лекарств. Иногда, даже комбинация высокоэффективных лекарств не приводит к достижению целевых значений атерогенных липопротеидов.

В Германии из 2 000 000 человек с ИБС после инфаркта миокарда, не достигают целевого уровня ЛНП (<70 мг/дл) от 1 до 2% больных (диета и медикаменты). Таким образом, аферез ЛНП в Германии реально показан 25-50 пациентам на 100 000 пациентов ИБС или 20-40 тысячам пациентов.

Успешное использование плазмафереза (в переводе с греческого означает удаление плазмы) в лечении пациентов с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии было впервые описано в 1975 году [1]. Сообщалось о длительном курсе процедур с хорошим эффектом на проходимость коронарных артерий. Лечение значительно увеличило продолжительность жизни по сравнению с нелеченными плазмаферезом пациентами [2,3].

Однако метод имеет свои ограничения из-за необходимости замещения удаляемой плазмы донорской плазмой или раствором человеческого альбумина (с возможной иммунизацией к чуже-

родным белкам) и отсутствия селективности. Кроме того, при плазмаферезе теряются иммуноглобулины и другие белки плазмы крови.

В 1981 году Stoffel и соавт. [4] создали иммуносорбционные колонки содержащие антитела к ЛНП человека, способные селективно извлекать из плазмы крови человека только ЛНП, а процедуру назвали ЛНП-аферез.

В 1983 году в Научно-исследовательском институте экспериментальной кардиологии РКНПК МЗ РФ под руководством С.Н. Покровского был создан иммуносорбент «Имунолипосорбер ПкАт». С 1984 года иммуносорбция ЛНП с успехом начала применяться в лаборатории гемодиализа и плазмафереза Института клинической кардиологии [5, 6].

Имуносорбционные колонки для специфической сорбции Лп(а) впервые в мире созданы в нашей стране и с успехом применяются в РФ и многих зарубежных странах [7].

В настоящее время в мире широко применяются различные методы лечения тяжелых форм атеросклероза включая иммуносорбцию ЛНП и Лп(а), каскадную или двойную плазмофильтрацию, плазмо- и гемосорбцию на колонках с декстран сульфатом (ДС), гепарин ЛНП преципитацию (HELP) и другие.

Более 25 лет мы применяем методы иммуносорбции, каскадной плазмофильтрации и HELP-афереза у пациентов с рефрактерной дислипидемией. За этот период выполнено более 10 тысяч указанных процедур.

Имуносорбция ЛНП

Имуносорбция применяется в мире уже более 25 лет. Для применения иммуносорбции ЛНП или липопротеида (а) [Лп(а)] требуются сепаратор клеток крови с комплектом магистралей крови (Кобе-Спектра фирмы Кобе, США), две иммуносорбционные колонки, содержащие поликлональные бараны антитела к ЛНП человека, связанные с сефарозой 4Б, и специальные растворы для их регенерации. Во время процедуры, кровь пациента разделяется на форменные элементы и плазму крови. Форменные элементы крови сразу возвращаются в кровяной поток, а плазма протекает поочередно через две иммуносорбционные колонки. За 3-4 часа процедуры обрабатывается 4-6 л плазмы крови. ЛНП остаются в колонке, а плазма, лишенная ЛНП, возвращается пациенту. За процедуру каждая колонка используется несколько раз. После каждого цикла сорбированные ЛНП или Лп(а) удаляются при пропускании через них кислого раствора глицина с рН 2,8, так как связь липопротеидов и колонки распадается в кислой среде. После этого физиологическое значение рН восстанавливается раствором фосфатного буфера с рН 7,2. Колонка промывается физиологическим раствором и снова готова к работе. В период между процедурами колонки хранятся в 0,01% растворе азидата натрия при температуре

+4°C. Для обеспечения кровотока используются локтевые вены. При проведении процедуры чаще всего используется раствор гепарина, реже антикоагулянтный раствор декстрозы. Процедуры используются с интервалом в 1 неделю у больных с гомозиготной гиперхолестеринемией и в 2-3 недели у больных с гетерозиготной или другими формами гиперхолестеринемии. Оптимальный интервал между процедурами у больных с выраженным повышением Лп(а) от 1 до 2 недель.

Данный метод лечения при использовании иммуносорбционных колонок с поликлональными антителами позволяет селективно удалять из плазмы крови пациента атерогенные ЛНП, а также Лп(а), сохраняя при этом в плазме все необходимые организму компоненты: белки, ферменты, гормоны, витамины, антиатерогенные ЛВП. Метод избавляет от необходимости использовать дорогостоящие белковые растворы, предупреждает возможность инфицирования больного вирусами, существенно снижает риск аллергических и иммунных реакций. Для лечения одного больного необходимо использовать две персональные колонки, которые могут быть использованы многократно (более 150 раз) в течение длительного времени (более 2 лет).

Применение иммуносорбции ЛНП у больных с генетически обусловленной гиперхолестеринемией и ИБС (количество рецепторов к ЛНП от 5 до 50% от должного) является идеальной моделью проверки липидной теории и возможности стабилизации и регрессии коронарного атеросклероза.

Большое количество неконтролируемых исследований в мире [9-13] отражает этические трудности рандомизации пациентов с прогрессирующим атеросклерозом, несмотря на длительную максимальную терапию холестерин-снижающими препаратами. Проведено несколько контролируемых исследований [14-16, 68], подтверждающих высокую эффективность ЛНП-афереза у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и другими формами рефрактерной гиперхолестеринемии по сравнению с традиционной терапией лекарственными препаратами.

Собственные данные применения ЛНП-афереза за последние 25 лет у более чем 1000 пациентов (96 пациентов с повторным анализом ангиограмм), позволяют отметить, что в результате длительного применения (1,5-2 года) этого метода лечения пациентов с тяжелыми формами наследственной и первичной гиперхолестеринемии, отмечен выраженный гиполипидемический эффект в среднем на 50-85%. Концентрация ЛВП увеличивалась в среднем на 24%, нормализовывался уровень фибриногена и вязкости крови. Восстанавливалась функция эндотелия сосудов, нормализовывался уровень С-реактивного белка. Увеличивался диаметр сосудов уже через 12-18 месяцев лечения. Отмечена хорошая переносимость лечения с отсутствием, каких либо серьезных осложнений, регрессия имеющихся ксантом, прекращение или

существенное уменьшение количества приступов стенокардии у больных ИБС, повышение толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрии. По результатам повторной количественной коронарной ангиографии в 82% отмечено прекращение прогрессирования или регрессия процесса. Ни в одном наблюдении не отмечено ни одного нового стеноза, также как и развития инфаркта миокарда за все годы наблюдения [6, 16-18].

15 пациентам с рефрактерной к гиполипидемическим препаратам наследственной гиперхолестеринемией ЛНП-аферез применяли более 15 лет. Трех детям 7-8 лет с гомозиготной формой заболевания – более 25 лет. Умственное и физическое развитие детей, состояние иммунитета, гормональный и биохимический профиль, гематологические показатели через 15-25 лет применения афереза ЛНП не отличались от нормы, отсутствовала ИБС [6].

Таким образом, иммуносорбция является безопасным, эффективным и высокоселективным методом экстракорпорального удаления ЛНП и Лп(а). Учитывая селективность удаления липопротеидов, количество протекающей через колонки плазмы не лимитировано.

Имуносорбция может с успехом применяться и при различных заболеваниях для селективного удаления других молекул, антител или иммунных комплексов. В частности, метод иммуносорбции иммуноглобулинов с удалением патогенных аутоантител начал успешно применяться при дилатационной кардиомиопатии, I типе сахарного диабета и других заболеваниях.

Каскадная плазмофильтрация

В последние годы мы широко применяем каскадную плазмофильтрацию с использованием специальных каскадных плазменных фильтров у пациентов с выраженной гипервязкостью, особенно эффективно – у пациентов с выраженной гиперлипидемией, включая гипер-Лп(а)-холестеринемию, осложнения сахарного диабета (СД) (диабетическая стопа, диабетическая и старческая макулодистрофия), острая сенсорная тугоухость.

Каскадная плазмофильтрация выполняется путем первичного отделения плазмы на сепараторе клеток крови Кобе-Спектра, (Кобе, США), реже на АС-204 (Фрезениус, Германия) или первичном плазменном фильтре на аппарате Octo Nova. Затем плазма протекает через вторичный плазменный фильтр Эвафлюкс 5А или другие реофильтры, разделяясь на концентрат, содержащий макромолекулы, включая ЛНП, Лп(а), триглицериды, фибриноген, и плазмофильтрат, содержащий все остальные компоненты плазмы крови меньшего размера, включая ЛВП, IgG, который вместе с эритроцитами возвращается в кровоток пациентам. Для удаления других компонентов плазмы с меньшей молекулярной массой используются другие фильтры с меньшим диаметром пор.

При этом за одну процедуру из 2-4 литров плазмы удаляется от 200 до 600 мл концентрата. Заменяется удаляемый концентрат плазмы электролитным раствором, редко в случае низкой концентрации альбумина крови – 5% раствором альбумина. Применение метода термофильтрации с повышением температуры отделяемой плазмы до 38 градусов увеличивает удаление ЛНП и уменьшает потери ЛВП по сравнению со стандартным применением каскадной плазмофильтрации [19-21].

Применение каскадной плазмофильтрации приводило к уменьшению концентрации общего холестерина в среднем на 67%, ЛНП на 72%, Лп(а) на 70%, триглицеридов на 54%, ЛВП на 30%, фибриногена на 63%, вязкости плазмы на 16%. В результате курсового применения каскадной плазмофильтрации отмечено существенное улучшение состояния и самочувствия пациентов, что коррелировало с улучшением функции эндотелия сосудов. Переносимость процедуры по сравнению с плазмаферезом была существенно лучше. Существенно уменьшался риск осложнений ИБС по данным международной прогностической программы CERCA в среднем на 50% [22].

Эффективность каскадной плазмофильтрации была изучена в многоцентровом исследовании REMUKAST в 9 центрах на 52 пациентах при проведении 1702 процедур [23]. Результаты показали выраженное снижение атерогенных фракций липопротеидов. При этом отмечено уменьшение концентрации ЛВП в среднем на 26%, фибриногена на 54%. Данные по применению термофильтрации показали уменьшение потери ЛВП и снижение концентрации ЛНП в среднем на 69%. При этом отмечено снижение концентрации и других белков плазмы, включая IgM и альфа2-макроглобулин. Отмечено умеренное снижение концентрации других иммуноглобулинов и альбумина без каких-либо дальнейших клинических отклонений. Было отмечено улучшение гемореологии, обусловленное уменьшением вязкости плазмы крови, улучшении агрегации эритроцитов. В исследовании не отмечено серьезных побочных эффектов.

Преципитация ЛНП (HELP)

Этот вид лечения применяется более 20 лет в 125 центрах Европы, Азии и Америки. В лечении более 1000 пациентов он применен более 200 000 раз. Во время процедуры из плазмы крови одновременно удаляются ЛНП, Лп(а), фибриноген и С-реактивный белок. Тогда как ЛВП, альбумин, иммуноглобулины и другие важные компоненты крови не удаляются. Концентрация удаляемых компонентов уменьшалась в среднем на 60-70% [24-26]. Удаление атерогенных липопротеидов и фибриногена приводило к выраженному уменьшению вязкости плазмы, агрегации эритроцитов, устранению дисфункции эндотелия артерий [25]. По данным позитрон-эмиссионной томографии

однократная процедура HELP приводила к улучшению коронарного и мозгового кровообращения в среднем на 20% [27].

HELP –аферез (реоферез) осуществляли на аппарате фирмы B|Braun следующим образом:

- Кровь из периферической вены пациента поступала в плазменный фильтр со скоростью 50-75 мл/мин, разделяясь на клетки и плазму. Форменные элементы сразу же возвращались в другую периферическую вену, а плазма смешиваясь с адекватным объемом ацетата натрия с рН-4,85 и гепарином 100 ед/мл со скоростью 20-25 мл\мин поступала в специальный фильтр.
- В фильтре при рН-5,12 происходила преципитация ЛНП, Лп(а) и фибриногена и их удаление из плазмы крови.
- Далее плазма крови вместе с буфером со скоростью 50 мл\мин поступала в специальный адсорбер гепарина, где происходило удаление оставшегося гепарина.
- После адсорбера плазма крови подвергалась бикарбонатному диализу и ультрафильтрации в гемодиализном фильтре со скоростью 25 мл\мин, в результате чего восстанавливалось физиологическое значение рН, объема плазмы, удалялся ацетат натрия. Плазма крови возвращалась пациенту.
- За одну процедуру обрабатывалось 3 л плазмы пациентов. Длительность процедуры в среднем 90 мин.

Клинический эффект

Процедуры HELP использовались в проспективных многоцентровых исследованиях у 186 больных ИБС с 1990 по 1994 годы. Данные пациенты сравнены со 186 пациентами, в течение 5 лет получавшими максимальную лекарственную терапию. Сравнение двух групп показало 85% уменьшение коронарных событий в группе, получающей процедуры HELP с интервалом в 2 недели [24]. Применение этого вида лечения увеличило 15-летнюю выживаемость пациентов с пересаженным сердцем до 100%.

Выраженные гемореологические эффекты процедуры позволили с успехом применять ее для предотвращения окклюзии сосудов у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование и стентирование, при тромботических окклюзиях глазных артерий, лечения выраженных поражений периферических артерий, при острой сенсорной тугоухости, улучшая перфузию мозга, предотвращая развитие эклампсии [28,29].

Клиническая эффективность и безопасность метода была показана во многих экспериментальных и клинических исследованиях. Применение HELP в лечении пациентов ИБС, обусловленной высоким уровнем Лп(а) в течение длительного времени приводило к уменьшению частоты развития инфаркта миокарда на 97% по сравнению с лекарственной терапией [68].

Аферез ЛНП на декстран-сульфат-целлюлозе (ДС)

ЛНП-аферез с использованием колонок с декстран-сульфатом впервые описал в 1984 году Йокояма [30]. Метод позволяет удалять из протекающей плазмы крови ЛНП, ЛОНП и Лп(а). Основой сорбента является декстран-сульфат, ковалентно связанный с шариками целлюлозы. Плазмсорбцию ЛНП выполняли на автоматическом плазмофильтрационном сепараторе крови. Для первичного отделения плазмы использовали плазменные фильтры с полисульфонной мембраной. После разделения плазма крови перфузировалась поочередно через 2 сорбционные колонки. В качестве антикоагулянта использовали раствор гепарина от 12,5 до 20 тыс ед. Регенерацию колонок проводили 1 л 10% раствора хлорида натрия. Длительность процедуры в среднем от 2 до 4 часов [31,32].

Созданы колонки, позволяющие сорбировать липопротеиды, как из плазмы, так и из цельной крови, которые в настоящее время проходят клинические испытания [31]. Применение процедуры приводит к уменьшению концентрации ЛНП и Лп(а) в среднем на 60-65%, ЛВП на 9-20%. Существенно уменьшается вязкость плазмы и цельной крови в среднем на 12-17%. При этом существенно улучшается функция эндотелия сосудов непосредственно после окончания процедуры. Длительное применение процедуры показало возможность регрессии коронарного атеросклероза по данным КАГ и увеличение перфузии крови в сердце [8,33-36]. Побочные эффекты наблюдали в 0,3-0,9% наблюдений. ЛНП-аферез с использованием декстран-сульфата – эффективный и безопасный метод лечения пациентов с ИБС, существенно улучшающий гемореологию и функцию эндотелия сосудов. Этот вид процедуры не может сочетаться с применением ингибиторов ангиотензин превращающих ферментов.

Прямая адсорбция ЛНП из крови (DALI) с помощью гемосорбции

Наиболее простая система прямого удаления липопротеидов из крови, без предварительного отделения плазмы (DALI – direct adsorption of lipoproteins). Размер пор полиакрилатных шариков, покрытых полиакриламидом, существенно меньше красных кровяных телец и тромбоцитов. Используемый метод требует применения антикоагулянтов гепарина или АСД. Перфузия 1,6 объема крови через сорбент приводит к уменьшению концентрации ЛПН и Лп(а) в среднем на 60-70% без уменьшения уровня ЛВП и фибриногена. Тогда как применение стандартных колонок емкостью 480 (DALI-500) мл не приводит к достаточному удалению липопротеидов и приходится применять колонки емкостью (DALI-750 и DALI-1000). При этом не все пациенты способны адекватно перенести большой экстракорпоральный объем крови. Метод был впервые применен в Германии в 1996

году. В настоящее время выполнено 150 000 процедур 650 пациентам в 20 странах [37]. Положительный эффект лечения заключается в удалении атерогенных липопротеидов, уменьшении уровня факторов коагуляции (неспецифическая сорбция около 10%), улучшению гемореологии, приводя к улучшению течения ИБС и существенно уменьшая количество кардиальных событий. Проведенное проспективное исследование у 63 больных с рефрактерной гиперхолестеринемией и ИБС с интервалом между процедурами в 1 неделю в течение года показало достаточную эффективность и безопасность метода. Несущественные осложнения (5%) чаще всего были связаны с гипотонией и цитратной реакцией при применении антикоагулянта АСД. Ретроспективный анализ влияния процедур на течение ИБС показал существенное уменьшение количества инфарктов миокарда и необходимости в проведении аортокоронарного шунтирования или имплантации стента с момента начала лечения процедурами (26 событий за аналогичный период до применения сорбции ЛНП, и 6 в последующие 3 года применения гемосорбции) [37,38].

Плазмаферез

В некоторых клиниках для лечения пациентов с семейными дислипидемиями применяется метод программного плазмафереза. Обусловлено это отсутствием необходимой аппаратуры и опыта применения ЛНП-афереза, отсутствием государственного финансирования и оплаты этого вида лечения страховыми компаниями РФ в отличие от практики Германии, Японии и других развитых стран.

Показаниями для применения плазмафереза является семейная гипертриглицеридемия и вторичная гипертриглицеридемия с развитием острого панкреатита или прогрессированием хронического панкреатита, включая беременных пациенток. Процедура эффективно уменьшает концентрацию атерогенных липопротеидов, триглицеридов, устраняет гипервязкость, инсулинорезистентность, дисфункцию эндотелия сосудов, улучшает реологию и микроциркуляцию крови, что также существенно повышает чувствительность к лекарственным препаратам и предотвращает прогрессирование панкреатита.

Применение плазмафереза в течение нескольких лет у пациентов с выраженной гипертриглицеридемией на фоне сахарного диабета 2 типа предотвращает развитие панкреатита, развитие или прогрессирование коронарного и периферического атеросклероза, нормализует вязкость крови и устраняет инсулинорезистентность.

Однако, при этом, применение процедуры требует замены удаляемого объема плазмы электролитным раствором и иногда 5% раствором альбумина или свежезамороженной донорской плазмой. Применение плазмафереза приводило к быстрой положительной динамике в состоянии

и самочувствию пациентов, уменьшении частоты и интенсивности приступов стенокардии. При этом быстрая положительная динамика течения ИБС при применении методов плазмафереза обусловлена выраженным улучшением реологии и микроциркуляции крови, включая перфузию миокарда, улучшением сосудорасширяющей функции эндотелия сосудов, повышением чувствительности к лекарственным препаратам [39].

Одним из показаний к плазмаферезу у больных с дислипидемиями является развитие рабдомиолиза при применении статинов, проявляющегося миалгией, миопатией, мышечной слабостью, 10-кратным повышением активности КФК, повышением креатинина крови, развития миоглобинурии.

Сравнение различных методов ЛНП-афереза

В таблице 1 приводятся собственные данные сравнения эффективности различных методов ЛНП-афереза. Преимущества и недостатки метода плазмафереза описаны выше. Все приведенные селективные методы афереза липопротеидов, включая каскадную плазмофильтрацию, иммуносорбцию, ДС и HELP, достаточно эффективно уменьшают уровень атерогенных липопротеидов в среднем на 60-80%. Уровень фибриногена в большей степени уменьшают каскадная плазмофильтрация и HELP, что отражается в большем снижении вязкости крови. Меньше всего уменьшают концентрацию ЛВП методы иммуносорбции и HELP. Большее количество обработанной плазмы крови для достижения эффектов требуется при применении иммуносорбции и ДС. Количество осложнений колеблется от 2 до 5%. По соотношению цена-качество, с учетом времени процедуры, возможных осложнений, а также доступности процедуры следует выделить каскадную плазмофильтрацию и иммуносорбцию.

Следует отметить возможность длительного применения описанных методов лечения, их эф-

фективность и безопасность. Анализ результатов лечения, включая данные КАГ, показал, что положительный или отрицательный результат не зависел от метода ЛНП-афереза, а скорее был связан с выраженностью и продолжительностью гиполипидемического и реологического [6] эффекта, наличия дополнительных факторов риска ИБС.

Влияние на функцию эндотелия сосудов

Гиперхолестеринемия вызывает дисфункцию эндотелиального сосудорасширяющего фактора не только в атеросклеротически пораженных сосудах, но и в системе микроциркуляции, где определяет кровоток при отсутствии гемодинамически значимых сужений. Эндотелиальная сосудорасширяющая дисфункция играет решающую роль, вызывая миокардиальную ишемию, нестабильную стенокардию и осложнения острых коронарных синдромов. Гиперхолестеринемия характеризуется также нарушением репликации эндотелиальных клеток, которые необходимы для роста существующих артериальных каналов и формирования новых капилляров.

Однократная процедура ЛНП-афереза устраняет дисфункцию эндотелия. Быстрое улучшение кровотока через органы и ткани вместе со снижением окисленных ЛНП, увеличивает продукцию NO [40]. Аналогичное улучшение NO-зависимой вазодилатации может объяснить улучшение мозгового кровотока, документированное у пациентов семейной гиперхолестеринемией при применении ЛНП-афереза на ДС [41], повышением кровотока артерий глаза [42] и перфузии миокарда [43], выявленных у пациентов, находящихся на лечении аферезом ЛНП.

Влияние на факторы коагуляции и вязкость крови

Микроциркуляция обеспечивает обменные процессы между плазмой, клетками крови, стенками сосудов и окружающими тканями. Недо-

Таблица 1. Сравнительный эффект методов ЛНП-афереза по снижению концентрации липопротеидов, фибриногена и вязкости крови в процентах (собственные данные).

Параметр	ПА	ИС	КПФ	ДС	HELP
Холестерин	-45%	-68%	-67%	-62%	-65%
Триглицериды	-48%	-42%	-54%	-68%	-63%
ЛНП	-45%	-74%	-72%	-72%	-74%
ЛВП	-39%	-12%	-25%	-14%	-12%
Лп(а)	-40%	-75%	-70%	-60%	-80%
Фибриноген	-49%	-28%	-63%	-31%	-72%
Вязкость плазмы	-18%	-14%	-16%	-14%	-17%

Примечание. ПА – непрерывный плазмаферез; ИС – иммуносорбция ЛНП (поликлональные антитела); КПФ – каскадная плазмофильтрация (фильтр Эвафлюкс-5А); ДС – декстран-сульфат плазмосорбция (одноразовый сорбент); HELP – гепарин ЛНП/фибриноген преципитация (обработка 3000 мл плазмы).

статок оксигенации ведет к повреждению тканей и нарушению микроциркуляции, вызывает болевой синдром. Перфузия крови в микрососудах требует определенных усилий. Кровоток прямо пропорционален кровяному давлению и диаметру сосудов, обратно пропорционален вязкости крови.

Сравнивая влияние описанных методов ЛНП-афереза на вязкость крови и факторы коагуляции, следует отметить большее снижение протромбинового времени при применении ДС [44]. Все методы умеренно снижают уровень факторов 5, 8, 9, 12, более других ДС и DALI, тогда как наибольшее снижение уровня фибриногена отмечено при применении HELP и каскадной плазмофльтрации. Это приводит к большему снижению вязкости крови и плазмы крови.

Если сердечно-сосудистая система функционирует адекватно, вязкостный компонент сопротивления кровотоку минимален и не играет основной роли в контроле микроциркуляции, т.е. перфузии органов. При патологических состояниях уменьшение вязкости плазмы остается единственной возможностью для увеличения кровотока и поддержки микроциркуляции. Наиболее эффективно улучшают реологию крови и микроциркуляцию каскадная плазмофльтрация с использованием специальных реофильтров и HELP, а также иммуносорбции ЛНП и Лп(а) у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией.

Клинические показания для ЛНП-афереза

Лечение пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Главными или абсолютными показаниями для ЛНП-афереза является гомозиготная (включая тяжелую гетерозиготную) семейная гиперхолестеринемия, которая характеризуется выраженной гиперхолестеринемией уже в детском возрасте, наличием ксантом и ксантелазм век, стенозом аортального клапана и ранним развитием ИБС с высокой летальностью в возрасте до 30 лет.

Таким пациентам с возраста 6-7 лет показано регулярное применение одного из методов ЛНП-афереза с интервалом в 7-14 дней, который подбирается индивидуально. Лечение необходимо сочетать с применением статинов, несмотря на отсутствие или небольшое количество рецепторов в печени к ЛНП и минимальное снижение липопротеидов, учитывая плеотропные эффекты.

Применение процедур ЛНП-афереза в течение 2-5 лет приводит к уменьшению концентрации ЛНП и Лп(а) в среднем на 60-70%. В результате лечения происходит регрессия ксантом, улучшение периферического кровотока и реологии крови, устранение дисфункции эндотелия сосудов, повышение толерантности к физической нагрузке [6]. По данным компьютерной оценки повторных коронароангиограмм, применение ЛНП-афереза предотвращает развитие новых стенозирующих поражений коронарных артерий и в большинстве наблюдений (82%) приводит к прекращению прогрессирования или регрессии

стенозирующих изменений на 20-30% с существенным уменьшением протяженности их поражения. Не отмечено ни одного нового стеноза за длительный период наблюдения. У пациентов ИБС наблюдалось существенное улучшение клинического состояния и качества жизни пациентов. Уменьшилось количество и интенсивность приступов стенокардии в среднем на 87%. Большинство пациентов с ИБС вернулись к активной трудовой жизни. Важно отметить, что ни у одного из наблюдаемых больных новых инфарктов миокарда в течение 15-летнего наблюдения отмечено не было, при этом речь идет о крайне тяжелых пациентах с плохим прогнозом, которые обычно умирают во 2-3 декадах жизни от осложнений ИБС.

Интересно отметить хороший клинический эффект с регрессией стенозов в 2 коронарных сосудах у пациентки в возрасте 67 лет, что позволило нам пересмотреть возрастные ограничения для интенсивной холестерин-снижающей терапии пациентам старше 60 лет.

Таким образом, длительное применение методов афереза ЛНП:

- существенно уменьшает концентрацию атерогенных фракций липопротеидов и фибриногена, устраняет гипервязкость крови и улучшает ее микроциркуляцию у больных с тяжелыми формами гиперхолестеринемии;
- предотвращает развитие новых стенозирующих поражений коронарных артерий и в большинстве наблюдений (82%) приводит к прекращению прогрессирования и регрессии стенозов, что существенно улучшает прогноз заболевания и качество жизни пациентов с ИБС.
- предотвращает развитие ИБС у детей с гомозиготной и гетерозиготной формой гиперхолестеринемии, не вызывает серьезных осложнений.

На протяжении длительного времени тяжелых осложнений при проведении ЛНП-афереза не отмечено. Из осложнений длительного применения афереза отмечено развитие железодефицитной анемии, которое периодически возникало у женщин, носило транзиторный характер и легко корригировалось препаратами железа. У мужчин этого осложнения не было. Длительное лечение методами ЛНП-афереза хорошо переносится больными и не сопровождается отклонениями в состоянии иммунитета, гормонального профиля и биохимических показателей. Длительное применение ЛНП-афереза приводит к нормализации уровня артериального давления у больных с артериальной гипертензией.

Особо следует отметить возможность регрессии атеросклероза у пациентов ИБС, обусловленной повышением концентрации Лп(а) более 60 мг% методом Лп(а)-афереза, учитывая отсутствие лекарственных препаратов, уменьшающих этот атерогенный и тромбогенный показатель. Это особенно важно у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование или стентирование артерий и имеющих рефрактерную Лп(а) – холестеринемия [6,16,17, 45-49, 68].

Дети. Особенностью детей является небольшая масса тела, что требует максимально уменьшать экстракорпорально циркулирующий объем плазмы крови. Своевременное начало лечения методами афереза ЛНП предотвращает развитие ИБС у детей, больных тяжелыми формами семейной гиперхолестеринемии. Умственное и физическое развитие детей, состояние иммунитета, гормональный и биохимический профиль, гематологические показатели через 15-25 лет применения афереза ЛНП не отличалась от нормы, отсутствовала ИБС [6].

Беременные. Применение ЛНП-афереза показано беременным пациенткам с рефрактерной гиперхолестеринемией, особенно при гипер-Лп(а)-холестеринемии. Эти технологии показаны пациенткам с наследственными формами дислипидемии, учитывая высокий риск осложнений ИБС и невозможность в данной ситуации применять статины и другие препараты. Имеются сообщения об успешном применении афереза ЛНП в этот период жизни [50-52]. Наши данные показывают высокую эффективность применения иммуносорбции или каскадной плазмифльтрации при невынашивании беременности, связанном с антифосфолипидным синдромом и повторными тромбозами при гипер-Лп(а)-холестеринемии, проводимыми весь период беременности.

Лечение ИБС. Основные показания для проведения афереза ЛНП и Лп(а) у пациентов с ИБС – наличие синдрома гипервязкости, дисфункции эндотелия и нарушение микроциркуляции. Курс одного из методов плазмафереза, включая каскадную плазмифльтрацию с использованием каскадных плазменных фильтров и HELP-афереза, продолжали до нормализации уровня атерогенных липопротеидов, фибриногена, С-реактивного белка и устранения гипервязкости и дисфункции эндотелия сосудов. После окончания курса плазмафереза продолжали лекарственную терапию статинами и фибратами, диету, применение аспирина в дозе 100 мг, поддержание здорового образа жизни.

Аферез ЛНП имеет важное значение в лечении ИБС у пациентов, рефрактерных к лекарственным гиполипидемическим препаратам, чаще с гетерозиготной формой заболевания и гипер-Лп(а)-холестеринемией.

Исследования с ангиографическим контролем. С 1992 по 1999 г были опубликованы результаты 8 исследований с использованием коронарной ангиографии: 5 неконтролируемых [8-11], одно контролируемое, но не рандомизированное [15] и 2 контролируемых и рандомизированных исследования [13, 14]. Большое количество неконтролируемых исследований в мире отражают этические трудности рандомизации пациентов с прогрессирующим атеросклерозом, несмотря на длительную максимальную терапию холестерин-снижающими препаратами.

Все пациенты, включенные в исследования, были с рефрактерной гомо- или гетерозиготной формами гиперхолестеринемии. Все пациенты были с ИБС. Аферез ЛНП применяли с интерва-

лом 1-2 недели в течение 1-5 лет. В 5 исследованиях применяли ДС, в одном иммуносорбцию, в одном HELP и в одном все 3 метода. КАГ оценивали с компьютерной оценкой ангиограмм. В таблице 2 представлены сравнительные данные исследований по применению максимальной диетотерапии, лекарственной терапии и методов афереза ЛНП, учитывая длительность наблюдения, выраженность уменьшения ЛНП. Данные КАГ оценивали как прогрессирование или без изменения/регрессия. Исследование показало, что процент снижения ЛНП у больных, получающих диету составило 7,5%, лекарственную терапию 35%, аферез ЛНП 53%. Средний процент прогрессирования в этих трех группах был соответственно 46%, 33% и 18%. Тогда как стабилизация процесса и регрессия наблюдалась соответственно в 54%, 67% и 82% наблюдений [53]. Кроме этого опубликовано огромное количество результатов неконтролируемых исследований по клиническому эффекту ЛНП афереза.

Клинический эффект применения афереза ЛНП и Лп(а) описан при лечении пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Кроме этого, не рандомизированное исследование Hokuiriko [56] 43 пациентов с семейной гиперхолестеринемией, леченных методом афереза ЛНП в сочетании с лекарственной терапией, сравнивали с 87 аналогичными пациентами, получавшими максимальную лекарственную терапию. Через 6 лет лечения в группе ЛНП-афереза ЛНП снизился в среднем на 58%, тогда как в группе лекарственной терапии на 28%. Количество коронарных осложнений в группе афереза ЛНП в сочетании с лекарственной терапией было на 70% меньше, чем в группе лекарственного лечения при ($p < 0,01$). Недавно закончившееся многоцентровое, международное исследование показало эффективность длительного применения афереза Лп(а) на предотвращение инфаркта миокарда у больных с ИБС на 97% по сравнению с применением лекарственных препаратов, независимо от уровня ЛНП [68].

Показания и противопоказания к аферезу ЛНП и Лп(а).

На основании собственного опыта, данных многоцентровых проспективных исследований по применению афереза ЛНП в лечении пациентов с тяжелыми формами нарушения липидного обмена, рефрактерных к лекарственной терапии, нами сформулированы следующие показания к ЛНП и Лп(а) аферезу.

Показания:

- Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии – абсолютное показание.
- Гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии – тяжелое течение. Недостаточный эффект от медикаментозной терапии или непереносимость лекарственных препаратов.
- Другие формы гиперхолестеринемии, рефрактерные к максимальной лекарственной терапии у больных с ИБС.

Таблица 2. Данные КАГ различных лечебных групп пациентов с СГХ [53-55].

Стадия	Группа	Кол-во	Длительность	%ЛНП	%Прогресс	%Регресс*
Type2[34]	Диета	57	5 л	-5	49	51
SCOR[35]	Диета	32	2 г	-12	41	59
		89	3,5 л	-7,5	46+5	54+5
Type2[34]	Лекарства	59	5 л	-26	32	68
SCOR[35]	Лекарства	40	2 г	-39	20	80
FHRS[30]	Лекарства	19	2 г	-44	21	79
LAARS[31]	Лекарства	21	2 г	-47	52	48
L-CAPS[33]	Лекарства	11	2 г	-34	64	34
		150	2,6 л	-35	33+15	67+15
Waidner[28]	Аферез	25	3 г	-58	32	68
FHRS[30]	Аферез	20	2 г	-53	10	90
LAARS[31]	Аферез	21	2 г	-63	43	57
Richter[32]	Аферез	23	4,6 л	-51	0	100
L-CAPS[33]	Аферез	25	2 г	-43	8	92
		114	2,7 л	-53	18+18	82+18

Примечание. * Стабилизация и регрессия по данным КАГ.

- Гипер-Лп(а-холестеринемия (более 60 мг/дл) у больных с ИБС, особенно в сочетании с рефрактерной гипер-ЛНП-холестеринемией.
- Рефрактерные нарушения липидного обмена у больных, перенесших ангиопластику коронарных артерий или операцию АКШ, с целью предотвращения образования рестенозов, связанных с образованием липидных бляшек.

Противопоказания:

- Непереносимость экстракорпорального кровообращения.
- Пациенты (дети) весом менее 20 кг.
- Кровоточивость или невозможность использования гепарина.
- Аллергия на компоненты процедуры.
- Выраженные нарушения гемодинамики, проявления сердечной недостаточности, тяжелая аритмия, аневризма аорты, пороки сердца с декомпенсацией.
- Выраженная печеночная недостаточность.

Процедуры ЛНП-афереза должны выполняться в профильных отделениях терапевтического гематоза, имеющих опыт данной работы.

Другие сердечнососудистые эффекты афереза ЛНП.

Исследование LAARS показало улучшение перфузии миокарда, наблюдаемое в группе больных получающих аферез ЛНП, чего не получено в группе на лекарственной терапии [57]. Толщина

комплекса интима-медия увеличивалась в группе лекарственной терапии и уменьшалась в группе ЛНП-афереза [58]. Не рандомизированное исследование, сравнивающее группу больных, леченных лекарствами в сочетании с ЛНП-аферезом, с группой пациентов с семейной гиперхолестеринемией, показало уменьшение комплекса интима-медия в группе ЛНП-афереза в отличие от группы лекарственной терапии [59].

Опубликованные рекомендации по клиническому применению ЛНП-афереза

За последние годы опубликовано большое количество научных работ, обсуждающих показания и использование ЛНП-афереза в лечении пациентов с рефрактерной гиперхолестеринемией и атеросклерозом. Опубликованы обзоры работ в США [60-62], Англии [44], Европе [63,64] и Японии [65]. Выпущены национальные и международные рекомендации по применению ЛНП-афереза. В соответствии с рекомендациями страховые компании разных стран оплачивают эти виды лечения, также как оплачивают гемодиализ. Представляем некоторые из них:

В Германии **Федеральный Комитет врачей и фондов страхования здоровья** рекомендует применять ЛНП-аферез при:

- Гомозиготная гиперхолестеринемия.
- Пациентам с выраженной гиперхолестеринемией, которым максимальная диета и лекарствен-

ная терапия в течении года не привела к достижению целевых значений.

В США Комитет по пищевым продуктам и лекарственным препаратам (FDA) рекомендует использовать ДС и HELP-аферез трем категориям больных:

- Гомозиготная гиперхолестеринемия с ЛНП более 13 ммоль/л.
- Гетерозиготная гиперхолестеринемия с ЛНП более 7,8 ммоль/л.
- Гетерозиготная гиперхолестеринемия с документированной ИБС и ЛНП более 5 ммоль/л.

Страховые компании обязаны оплачивать лечение пациентов, получивших в течение 6 месяцев диету и максимальную лекарственную терапию.

Американская Ассоциация Сердца рекомендует применять ЛНП-аферез с интервалом в 1-2 недели пациентом с гомозиготной формой гиперхолестеринемии в комбинации со статинами и ингибиторами адсорбции холестерина [66].

Американское Общество Афереза рекомендует применять ЛНП-аферез по критериям FDA со

снижением ЛНП и Лп(а) на 40-60% от исходного уровня [67].

Британские критерии для афереза. Учитывая имеющуюся доказательную базу данных об эффективности и безопасности применения ЛНП-афереза, улучшающего прогноз больных с гомозиготной формой гиперхолестеринемии, не поддающейся адекватному контролю при применении лекарственной терапии, ЛНП-аферез рекомендуется применять при гомозиготной форме заболевания [3]. Следующим показанием для применения ЛНП-афереза является – гетерозиготная и другие формы гиперхолестеринемии, резистентные к максимальной лекарственной терапии и прогрессировании ИБС, несмотря на ее применение.

Третья категория пациентов, кому показано применение ЛНП-афереза – прогрессирование ИБС, рефрактерная гиперхолестеринемия и повышение Лп(а) более 60 мг/дл, несмотря на максимальную лекарственную терапию.

Список литературы

1. Thompson G. R., Lowenthal R., Myant R. Plasma exchange in management of homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1975; 1, 1208-1211.
2. Thompson G. R., Myant N. B., Kilpatrick D. et al. Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolemia. *Br Heart J* 1980; 43, 680-688.
3. Thompson G. R., Miller J. P., Breslow J. L. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolemia treated by plasma exchange. *Br Med J* 1985; 291, 1671-1673.
4. Stoffel W., Borberg H., Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1981; 2, 1005-1007.
5. Chazov E. I., Konovalov G. A., Kukbarchuk V. V. et al. Preliminary results of a USA-USSR collaborative trial to lower cholesterol using LDL-apheresis. X World congress of cardiology, Washington, D.C. USA, 1986, September; 14-19.
6. Коновалов Г. А. Экстракорпоральные методы афереза липопротеидов низкой плотности в лечении больных с тяжелыми формами наследственной гиперхолестеринемии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 1989.
7. Покровский С. Н. Аффинные сорбенты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук. Москва – 2004.
8. Tatami R., Inoue N., Itoh H. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. *The LARS Investigators. Atherosclerosis* 1992; 95, 1-13.
9. Kitabatake A., Sato H., Hori M. Coronary atherosclerosis reduced in patients with familial hypercholesterolemia after intensive cholesterol lowering with low-density lipoprotein-apheresis: 1 year follow-up study. *He Osaka LDL-apheresis Trial Group. Clin Ther* 1994; 16, 416-428.
10. Waidner T., Franzen D., Voelker W. The effect of LDL-apheresis on progression of coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. *Results of multicenter LDL-apheresis study. Clin Invest* 1994; 72, 858-863.
11. Schuff-Werner P., Goblke H., Bartmann U. The HELP-LDL-apheresis multicenter study, an angiographically assessed trial on the role of LDL apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. 2. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL-cholesterol plasma concentrations and the course of coronary heart disease. *The HELP-study Group. Heparin-induced extra-corporeal LDL-precipitation. Eur J Clin Invest* 1994; 24, 724-732.
12. Richter W. O., Donner M. G., Hofling B., Schwandt P. Long-term effect of low-density lipoprotein-apheresis on plasma lipoproteins and coronary heart disease in severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 1998; 47, 863-868.
13. Thompson G. R., Maber V. M., Matthews S. et al. Familial Hypercholesterolemia Regression Study: a randomized trial of low-density lipoprotein-apheresis. *Lancet* 1995; 345, 811-816.
14. Kroon A. A., Aengevaeren W. R., van der Werf T. et al. LDL-apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93, 1826-1835.
15. Nishimura S., Sekiguchi M., Kano T. et al. Effects of lipid lowering by low-density lipoprotein-apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: Japan Low-density Lipoprotein Apheresis Coronary Atherosclerosis Prospective Study (L-CAPS). *Atherosclerosis* 1999; 144, 409-417.
16. Коновалов Г. А., Филоненко И. В., Акоюн В. С. и др. Реоферез в клинической практике. «Кремлевская медицина. Клинический вестник», 2004; 3:48-53.
17. Коновалов Г. А. 20-летний опыт применения иммуносорбции и реофереза в клинической практике. Материалы

- научно-практической конференции «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», г. Москва, 23-24 мая 2007; с.5-6.
18. Коновалов Г.А., Хаустов А.И., Покровский С.Н., Адамова И.И. Наследственная гиперхолестеринемия. 20 лет афереза ЛНП. Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», г. Москва, 23-24 мая 2007; с.7-8.
 19. Klingel R, Mausfeld P, Fassbender C, Goebler B. Lipidfiltration – safe and effective methodology to perform lipid-apheresis. *Transfus Apher Sci* 2004; 30:245-254.
 20. Krebs A, Krebs K, Keller F. Retrospective comparison of 5 different methods for long-term LDL-apheresis in 20 patients between 1986 and 2001. *Int J Artif Organs* 2004; 27:137-148.
 21. Julius U, Metzler W, Pietzsch J, et al. Intraindividual comparison of two extracorporeal LDL apheresis methods: lipidfiltration and HELP. *Int J Artif Organs* 2002; 25:1180-1188.
 22. Messner H, Godehardt E, Kobberling J, Hein D. Membrane differential in extracorporeal LDL-cholesterol elimination. In: Gotto AM, Mancini M, Richter WO, Schwandt P. Treatment of severe dyslipoproteinemia in the prevention of coronary heart disease. Basel, Karger 1993; 204-207.
 23. Seidel D. Report 1994 – 10 Years of Clinical experience. *MMW Munch Med Wochenschr. Medizin Verlag, Munchen* 1994; 1-64.
 24. Yokoyama S, Hayashi R, Satani M, Yamamoto A. Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1985; 5:613-22.
 25. Schuff-Werner P, Goblke H, Bartmann U. The HELP-LDL-apheresis multicentre angiographically assessed trial on the role of LDL study, an apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. II. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL-cholesterol plasma concentrations and the course of coronary heart disease. The HELP-Study Group. Heparin-induced extra-corporeal LDL-precipitation. *Eur J Clin Invest* 1994; 24:724-732.
 26. Eisenbauer T, Armstrong V. W., Wieland H, et al. Selective removal of low density lipoproteins (LDL) by precipitation at low pH: first clinical application of the HELP system. *Klin Wochenschr* 1987; 65:161-168.
 27. Mellwig K. P., Baller D., Gleichmann U, et al. Improvement of Coronary Vasodilatation Capacity through Single LDL Apheresis. *Atherosclerosis* 1998; 139, 173-178.
 28. Wang Y, Blessing F, et al. Effects of heparin-mediated extracorporeal low density lipoproteins precipitation beyond lowering proatherogenic lipoproteins-reduction of circulating proinflammatory and procoagulatory markers. *Atherosclerosis* 2004.
 29. Wang Y, Walli A. K., A. Schulze A, et al. Heparin-mediated extracorporeal low density lipoproteins precipitation as a possible therapeutic approach in preeclampsia. *Transfusion and Apheresis Science* 2007.
 30. Mabuchi H, Michishita I, Takeda M, et al. A new low density lipoprotein apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in an automated column regenerating unit (LDL continuous apheresis). *Atherosclerosis* 1989; 68:19-26.
 31. Gordon BR, Kelsey SF, Dau PC, et al for the Liposorber Study Group. Longterm effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. *Am J Cardiol* 1998; 81:407-11.
 32. Коновалов Г.А. Иммуносорбция и реоферез в клинической практике. Достижения и перспективы. «Новые медицинские технологии в поликлинической практике» Москва 2006; с 7-33.
 33. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kobno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997; 95:76-82.
 34. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T, et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1826-35.
 35. Nishimura S, Sekiguchi M, Kano T, et al. Effects of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: Japan Low-density Lipoprotein Apheresis Coronary Atherosclerosis Prospective Study (L-CAPS). *Atherosclerosis* 1999; 144:409-17.
 36. Bosch T, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland HJ. Lipid apheresis by hemoperfusion: in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new lowdensity lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. *Artif Organs* 1993;17:640-52.
 37. Kobayashi A, Nakatani M, Furiyoshi S, Tani M. In vitro evaluation of dextran sulphate cellulose beads for whole blood infusion low-density lipoprotein hemoperfusion. *Ther Apher* 2002; 6: 365-71.
 38. Piolot A, Nadler F, Cavallere E, Coquard JL, Jacotot B. Prevention of Recurrent Acute Pancreatitis in Patients with Severe Hypertriglyceridemia: Value of Regular Plasmapheresis. *Pancreas* 1996, 13 (1), 96-99.
 39. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kobno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997;95:76-82.
 40. Rubba P, Faccenda F, Di Soma S, et al. Cerebral blood flow velocity and systemic vascular resistance after acute reduction of low-density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. *Stroke* 1993; 24:1154-61.
 41. Rubba P, Iannuzzi A, Postiglione A, et al. Hemodynamic changes in the peripheral circulation after repeat low density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1990;81:610-6.
 42. Aengevaeren W. R. M., Kroon A. A., Stalenboef A. F. H. et al. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. *JACC* 1996; 28:1696-1704.
 43. Thompson GR. LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2003; 167: 1-13.
 44. G. A. Konvalov, A. N. Chebyshev, V. V. Kukbarbuk, I. Y. Adamova, O. I. Afanasieva, S. G. Kipor, S. N. Pokrovsky. LDL-APHERESIS BY IMMUNOADSORPTION WITH “LDL LIPOPAK” COLUMNS CAN LEAD STABILIZATION AND EVEN REGRESSION OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUES IN CORONARY ARTERIES. // *Atherosclerosis Suppl*, v. 3, № 2, ociety, July, 2002; p. 140.
 45. Pokrovsky S. N., Afanasieva O. I., Adamova I. Y., Sussekov A. V., Kukbarbuk V. V., Kipor S. G., Konvalov G. A. Specific Lp(a)-apheresis with immunoadsorption – new tool for the treatment of severe CHD patients with elevated Lp(a). *Atherosclerosis Suppl*, v. 3, № 2, ociety, July, 2002; p. 143.
 46. Pokrovsky S. N., Konvalov G. A., Adamova I. Yu., Afanasieva O. I., Sussekov AV., Kukbarbuk V.V. Lipids apheresis by immuno-

- sorbents is the effective method for LDL and Lp(a) elimination, // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2003; 7: A121.-A122.
48. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 413-22.
 49. Kawaguchi A, Yutani C, Yamamoto A. Hypercholesterolemic valvulopathy: an aspect of malignant atherosclerosis. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 439-43.
 50. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 413-22.
 51. Kawaguchi A, Yutani C, Yamamoto A. Hypercholesterolemic valvulopathy: an aspect of malignant atherosclerosis. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 439-43.
 52. Makino H, Harada-Shiba M. Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 397-401.
 53. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984; 69:313-24.
 54. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillips NR, Diehl JC, Havel RJ. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990; 264:3007-12.
 55. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:220-7.
 56. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol* 1998; 82:1489-95.
 57. Aengevaeren W. R. M, Kroon A.A, Stalenboef A. F. H, Uijen G. J. H, Van der Werf T. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in Patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. *JACC* 1996; 28:1696-1704.
 58. Kroon A.A, van Asten W. N, Stalenboef A. F. Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1996; 125:945-54.
 59. Koga N, Watanabe K, Kurashige Y, Sato T, Hiroki T. Long-term effects of LDL apheresis on carotid arterial atherosclerosis in familial hypercholesterolaemic patients. *J Intern Med* 1999; 246:35-43.
 60. Vella A, Pineda A.A, O'Brien T. Low-density lipoprotein apheresis for the treatment of refractory hyperlipidemia. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:1039-46.
 61. Moriarty PM, Gibson CA. Low-density lipoprotein apheresis in the treatment of atherosclerosis and other potential uses. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3: 156-62.
 62. Thompsen J, Thompson PD. A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2006; 189: 31-8.
 63. Bosch T, Wendler T. State of the art of low-density lipoprotein apheresis in the year 2003. *Ther Apher Dial* 2004; 8: 76-9.
 64. Morelli F, Carlier P, Giannini G, De Luigi MC et al. Hypercholesterolemia and LDL apheresis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 1025-31.
 65. Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M. A. Clinical applications of long-term LDL-apheresis on and beyond refractory hypercholesterolemia. *Transfus Apher* 2004; 30: 233-43.
 66. Kavey R-E W, Allada V, Daniels SR, Hayman LL et al. Cardiovascular Risk Reduction Pediatric Patients. A Scientific Statement From the in High-Risk American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* 2006; 114: 2710-38.
 67. Szczepiorowski Z.M, Bandarenko M, Kim HC et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: Evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American society for apheresis. *J Clin Apher* 2007; 22:106-75.
 68. Jaeger B. R, 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: 129-139.