

УДК 616-035, 616.1

**ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ  
В ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ДИСЛИПИДЕМИЙ****Е.В. Маздорова, К.Ю. Николаев***ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Целью настоящего обзора является оценка перспектив использования экстракорпоральных методов в лечении атеросклероза и атерогенных дислипидемий в современной медицине. В настоящее время существуют различные методы лечения тяжелых форм атеросклероза, вызывающие выраженный положительный реологический эффект в результате селективного удаления из плазмы крови вредных компонентов. Эти методы получили название реофереза и осуществляются путем применения специальных каскадных плазменных фильтров (реофилт-ры), гепарин – ЛПНП – преципитации (HELP), иммуносорбции ЛПНП и Лп(а). Это приводит к улучшению кровотока и микроциркуляции, вызванной уменьшением вязкости крови и плазмы. Наиболее эффективно улучшает реологию крови и микроциркуляцию каскадная плаз-мофильтрация с использованием специальных реофильтров и HELP, а также иммуносорбция ЛПНП и Лп(а) у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией. Применение экстракорпо-ральных методов лечения (ЭМЛ) при ишемической болезни сердца направлено на коррекцию метаболизма (нормализацию показателей липидного обмена, состояния свертывающей систе-мы крови), вязкости крови, улучшение микроциркуляции, повышение перфузии миокарда и толерантности к медикаментозной терапии. Одним из наиболее простых и доступных ЭМЛ, эффективно элиминирующих крупномолекулярные структуры, является плазмаферез. Плазма-ферез применяется в комплексной терапии больных с семейной гиперхолестеринемией, гомо-зиготной и гетерозиготной (рефрактерной к медикаментозной гиполипидемической терапии), относится к неселективным методам гемокоррекции. Этим и объясняется значительная тера-певтическая широта данного метода.

**Ключевые слова:** атеросклероз, микроциркуляция, экстракорпоральные методы лечения, плазмаферез.

Атеросклероз – хроническое заболевание, характеризующееся возникновением в стен-ках артерий очагов липидной инфильтрации, разрастанием соединительной ткани с образо-ванием фиброзных бляшек, суживающих про-свет сосуда и нарушающих физиологические функции пораженных артерий, что приводит к нарушению адекватного кровообращения [1]. Атеросклероз и связанные с ним ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания занимают первое место среди при-чин заболеваемости, потери трудоспособности, инвалидности и смертности населения в эконо-мически развитых странах, в том числе и в Рос-

сии [1, 2]. Атеросклероз обуславливает половину всех смертных случаев, около 30 % летальных исходов у людей в возрасте 35–65 лет. В связи с чем проблема раннего выявления, профилак-тики, лечения атеросклероза и его клинических проявлений, как основной причины сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно акту-альна [3].

Целью настоящего обзора является оценка перспектив использования экстракорпоральных методов в лечении атеросклероза и атерогенных дислипидемий в современной медицине.

В настоящее время доказано, что в состав наиболее значимых факторов риска (ФР) ате-

**Маздорова Екатерина Викторовна** – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории неотложной терапии, e-mail: mazdorova@mail.ru

**Николаев Константин Юрьевич** – д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, зав. лабораторией неотложной терапии, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

росклероза входят: дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение, сахарный диабет (СД). Известно, что уровень в плазме крови общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) имеет положительную связь с риском развития ИБС, в то время как с содержанием холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) эта связь отрицательная. Концентрация в плазме крови ОХС и его атерогенных фракций тесно коррелирует с заболеваемостью и смертностью от ИБС [4, 5]. Самый низкий уровень смертности от ИБС наблюдается при концентрации ОХС менее 5,2 ммоль/л. При повышении его концентрации до 5,3–6,5 ммоль/л регистрируется рост смертности среди больных ИБС, которая резко увеличивается при достижении уровня ОХС свыше 7,8 ммоль/л. Риск смертности от ССЗ при использовании более жесткого критерия – уровень холестерина 250 мг/дл и выше – возрастает на 60 и 30 % соответственно для мужчин и женщин, достигая статистической достоверности [6].

Поэтому оценка нарушений липидного обмена является обязательным условием эффективной профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы, определяющих прогноз жизни и трудоспособности.

В патогенезе атеросклероза известную роль играют и такие аутоиммунные факторы, как антикардиолипиновые антитела. Кроме того, выявляются IgG-антитела к антигенам сосудистого эндотелия, кардиомиоцитов, волокнам проводящей системы сердца и гладкой мускулатуры [7]. Считается, что окисление ЛПНП может менять их антигенную структуру, что стимулирует появление аутоантител против этих структур с формированием иммунных комплексов, содержащих окисленные ЛПНП+аутоантитела. Эти комплексы способствуют накоплению эфиров холестерина в макрофагах и фибробластах с усилением синтеза цитокинов IL-1 и TNF- $\alpha$ . Возбужденные макрофаги (моноциты) начинают адгезироваться к эндотелию сосудов и переходить в субэндотелиальное пространство, где освобождение вышеуказанных цитокинов может играть ведущую роль во взаимодействии клеток эндотелия с мононуклеарами, приводящем к прямому или косвенному их повреждению, а также пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [8].

Повышенный уровень аполипопротеина (а) (Лп(а)) также способствует повышению гемотаксической активности моноцитов, заставляющей их внедряться через эндотелий сосудов в субэндотелиальные слои, что является первым этапом атерогенного процесса [9].

Возможна связь между атеросклерозом и иммунным воспалением. Так, «межклеточные молекулы адгезии», выделяемые макрофагами, фиксируются к клеткам эндотелия сосудов и привлекают туда Т-лимфоциты и моноциты, а затем способствуют их миграции в сосудистую стенку [10].

Макрофаги, поглотившие ЛПНП, вакуолизируются («вспениваются») с освобождением ряда цитокинов (IL-1–8, TNF- $\alpha$ ), белков «острой фазы» воспаления (С-реактивный и «стрессорный» белок), которые определяют формирование очага иммунного воспаления с последующим развитием атеросклеротической бляшки. Функцией С-реактивного белка (СРБ) является «узнавание» как инфекционных агентов, так и поврежденных клеток и продуктов их распада. Прямая опсонизация СРБ и активация комплемента способствуют восстановлению тканевых повреждений [11, 12].

Немалую роль в патогенезе расстройств кровообращения играют нарушения гемореологии. Возрастание вязкости крови и плазмы зависит от повышения уровня фибриногена и концентрации фракций липидов – ОХС, ЛПНП и триглицеридов. Имеет значение и повышение агрегабельности клеток крови при снижении деформабильности эритроцитов. Все вместе это предрасполагает к ухудшению текучести крови, особенно при наличии локальных сужений просвета сосудов на уровне бляшек [13]. При наличии антифосфолипидных антител, таких как антитела против  $\beta$ 2-гликопротеина I, возрастает агрегационная способность тромбоцитов, способствуя гиперкоагуляции, которая представляет особую опасность при наличии сужений сосудов [14]. Прокоагулянтный статус, выражающийся в повышенном уровне D-димеров на фоне расстройств транспорта липидов, способствует повторным тромбозам коронарных сосудов у больных с инфарктом миокарда [15].

Отложение липидов в стенках сосудов может начинаться уже в юношеском возрасте, что видно по желтоватой окраске интимы сосудов. К 30-ти годам около половины поверхности интимы аорты покрыты этими жировыми отложениями в виде желтоватых полосок. Эти изменения не суживают просвета сосудов и не проявляются клинически. В дальнейшем эти жировые прослойки могут исчезать, но на их месте появляются фиброзные бляшки, которые уже могут давать симптомы нарушения кровообращения, чаще всего в коронарных и экстракраниальных сосудах. Окклюзии развиваются при некрозе, кальцификации фиброзных бляшек и тромбозах в местах их формирования [16]. Значительные утолщения интимы и среднего слоя общей и

внутренней сонных артерий обнаруживают даже в случаях, когда в них нет еще никаких клинических проявлений нарушений кровообращения [17].

Повышенный уровень ХС ЛПНП определяет риск развития ИБС. Наследственная гиперхолестеринемия (ГХС) вносит лишь небольшую долю в смертность от атеросклеротической болезни, однако изучение именно этого заболевания дало самое яркое доказательство связи высокого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности с высоким риском развития атеросклероза. Обратная связь между уровнем холестерина ЛПНП при ГХС и возрастом развития ишемической болезни сердца дает убедительное доказательство того, что повышение уровня ЛПНП не просто ассоциировано с ИБС, а является причиной коронарного атеросклероза [18].

Особенностью пациентов с наследственной гиперхолестеринемией является раннее развитие ССЗ атеросклеротического характера. Если больные остаются без лечения, то более чем половина мужчин и около 15 % женщин с гетерозиготной формой умирают в возрасте до 60 лет.

Наиболее грозными клиническими проявлениями семейной ГХС являются ранние признаки ишемической болезни сердца, атеросклеротических поражений сердца и сосудов. При гетерозиготных формах признаки ИБС обнаруживаются к 40 – 50 годам у мужчин и десятилетием позже у женщин, а в случае гомозиготной формы болезни атеросклеротические изменения обнаруживаются, как правило, уже до 20-летнего возраста [19], а случаи ранней смерти от ИБС отмечаются даже до 30 лет [18].

Главной целью в лечении наследственной ГХС является контроль и, при возможности, нормализация показателей липидного спектра крови, а также исключение и профилактика всех факторов риска ИБС, заболеваний и патологических состояний, приводящих к еще большей дестабилизации липидного обмена и утяжелению течения ГХС.

Диетотерапия является первым шагом и необходимым компонентом при лечении любого вида гиперлипидемических состояний. У большей части пациентов с дислипидемией комбинация лекарственных препаратов приводит к достижению целевых значений липидов. Однако у некоторых больных с ГХС диета и лекарственные препараты малоэффективны. Зачастую даже комбинация высокоэффективных лекарств не приводит к достижению целевых значений атерогенных липопротеинов. Кроме того, лечение лекарственными препаратами неэффективно у пациентов с ИБС с повышенным уровнем

Лп(а). Больные с гомозиготной ГХС обычно рефрактерны к диетотерапии и традиционным гиполипидемическим средствам. Наиболее сильные статины могут понизить холестерол сыворотки до 30 % у лиц с гомозиготной гиперхолестеринемией. Однако даже и тогда сохраняется значительная гиперхолестеринемия.

Методом выбора лечения таких больных остаются процедуры ЛПНП-афереза или плазмафереза в комбинации с ингибиторами ГМК-Ко-А редуктазы (статины), пересадка печени или генная терапия. Последние два метода практически не применяются из-за технической сложности и высокой летальности, хотя дают определенный эффект. ЛПНП-аферез или плазмаферез являются наиболее оптимальными методами лечения.

Первыми о применении сорбента в экстракорпоральной терапии при гиперхолестеринемии сообщили в 1976 г. P.J. Luprien и соавт. [20]. Они использовали сорбент с иммобилизованным гепарином для снижения уровня холестерина у больных с наследственной гиперхолестеринемией. В России работы в этом направлении были начаты в коллективе Ю.М. Лопухина [21, 22]. Развитие сорбционных технологий шло в направлении поиска и создания высокоспецифичных лигандов, поскольку для больных ГХС требовалось постоянное и частое проведение процедур. Задача создания специфичного метода удаления ЛПНП была решена с появлением сорбента с иммобилизованными поликлональными антителами к основному белку ЛПНП – аполипопротеину В100 (апоВ100). Именно тогда был предложен термин «аферез ЛПНП» [23]. Создатели этого метода впервые использовали принцип иммуноаффинной хроматографии в клинической медицине и открыли дорогу многим последующим разработкам, успешно внедренным в клиническую практику. В 1981 г. Stoffel et al. создали иммуносорбционные колонки, способные селективно извлекать из плазмы крови человека только ЛПНП (аферез ЛПНП) [24].

В 1983 г. в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе разработан иммуносорбент с поликлональными антителами для афереза ЛПНП [25, 26]. Колонки с иммуносорбентом для афереза ЛПНП («ЛПНП Липопак»(r)) успешно используют не только в России, но и за рубежом [27]. Полученные результаты доказывают, что применение иммуносорбентов для афереза ЛПНП позволяют получать эффект при лечении больных семейной ГХС, практически недостижимый при использовании других методов, поэтому аферез ЛПНП

по-прежнему является единственным надежным и результативным методом лечения больных ГХС, резистентных к лекарственной терапии. Систематическое удаление ЛПНП на иммуносорбционных колонках не ведет к биохимическим нарушениям и каким-либо осложнениям даже у пациентов, лечение которых было начато в раннем детском возрасте [28].

Начиная с середины 80-х годов прошлого века активно велась дискуссия о возможности обратного развития атеросклеротических поражений при агрессивном снижении уровня ЛПНП у пациентов. В настоящее время опубликованы результаты исследований, которые убедительно доказывают, что аферез ЛПНП является методом лечения, позволяющим не только предотвращать развитие новых поражений коронарных артерий, но и вызывать реверсию уже имеющихся [29]. Суммируя современные представления по вопросу о возможных механизмах действия афереза ЛПНП, можно сказать, что помимо снижения концентрации атерогенных липопротеидов он воздействует также на ряд других факторов. В настоящее время после афереза ЛПНП отмечено улучшение реологии крови, функции эндотелия, усиление вазодилатации, удаление окисленных ЛПНП, воздействие на брадикининовую систему и др. [30]. Благодаря действию этих механизмов достигается наблюдаемое при аферезе ЛПНП увеличение резерва коронарного кровотока. Поэтому можно с уверенностью говорить о плейотропном действии афереза ЛПНП, результатом которого является улучшение клинического состояния и прогноза больных ИБС, рефрактерных к другим видам терапии [31].

В настоящее время в мире широко применяются различные методы лечения тяжелых форм атеросклероза, включая иммуносорбцию ЛПНП и Лп(а), каскадную или двойную плазмофильтрацию, плазмо- и гемосорбцию на колонках с декстрансульфатом, гепарин-ЛПНП-преципитацию (HELP), но более распространенным методом является плазмаферез.

**Плазмаферез (ПФ)** — метод эфферентной терапии, основанный на избирательном удалении плазмы крови, компоненты которой являются основными носителями патологических продуктов организма. Эффект терапии заключается не только в удалении токсинов и иммунных комплексов, но и общем стимулирующем действии метода на обмен веществ. ПФ относится к не-селективным методам гемокоррекции, именно этим объясняется значительная терапевтическая широта данного метода.

**Лечебный плазмаферез** (от греч. *apheresis* — удаление). Процедура заключается в разделении

крови на клеточные элементы (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и т.д.) и плазму — жидкую часть крови, в которой растворены патологические и метаболические компоненты с помощью либо специального плазмофильтра, либо центрифужным методом, лучше на специально предназначенных для этой цели центрифужных сепараторов крови. К помощи плазмафереза прибегают для уменьшения в плазме концентрации белков, липидов, гормонов, токсинов, антигенов, антител, иммунных комплексов. В результате процедуры плазмафереза кровь освобождается от токсинов, ядов, солей и других вредных веществ, накапливающихся в организме; происходит очищение не только крови, но и всех тканей, а в последнее время даже клеток внутренних органов и кожи. Метод относительно прост в техническом исполнении и может выполняться в большинстве крупных больниц и клиник. Плазмаферез применяется в комплексной терапии больных с семейной гиперхолестеринемией, гомозиготной и гетерозиготной (рефрактерной к медикаментозной гиполипидемической терапии). Рабдомиолиз — тяжелейшее осложнение терапии статинами, является прямым показанием к проведению плазмафереза [32]. Особенно показаны курсы плазмафереза больным с диффузными изменениями коронарных артерий и при так называемой микроваскулярной стенокардии, когда невозможны никакие методы хирургической коррекции.

На фоне проводимой терапии отмечается урежение приступов стенокардии с увеличением сократительной способности миокарда и повышением толерантности к физической нагрузке, уменьшение дозы нитропрепаратов на фоне снижения титра аутоантител и улучшения агрегационной способности крови [33]. Проведение плазмафереза позволяет снизить уровни холестерина и триглицеридов и в послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования и является важным средством профилактики прогрессирования ишемической болезни сердца у таких больных [34].

Интенсивный плазмаферез может применяться как самостоятельный метод лечения тромбообразования, в том числе и в острой стадии тромбоза, так и в условиях проведения тромболитической терапии. Проведение плазмафереза у больных инфарктом миокарда прекращает его затяжное или рецидивирующее течение, предотвращает расширение зоны некроза миокарда, уменьшает частоту аритмий [35]. Кроме того, плазмаферез способствует нормализации агрегатного состояния крови с исчезновением тромбоцитарных микроагрегатов, улучшением

деформабильности эритроцитов и вязкости крови [36]. Учитывая хроническое течение этой патологии, Ю.Н. Кузько и соавт. (2006 г.) использовали программный плазмаферез по 1–2 сеанса ежеквартально на протяжении 3–5 лет, что позволяло стабилизировать липидный спектр и общее состояние больных [37].

Применяющиеся методы терапевтического плазмафереза приводят к улучшению реологии плазмы крови пациентов с самой разнообразной патологией [38], однако имеют свои ограничения из-за необходимости замещения удаляемой плазмы донорской плазмой или раствором человеческого альбумина с возможной иммунизацией к чужеродным белкам и отсутствию селективности. Кроме этого теряются иммуноглобулины и другие белки плазмы крови. В последние годы появились методы лечения, вызывающие выраженный реологический эффект в результате селективного или преимущественного удаления из плазмы крови компонентов, повышающих вязкость и тромбогенность крови (фибриноген, ЛПНП, триглицериды, липопротеин (а), IgM,  $\alpha$ 2-макроглобулин), вызывающих нарушение микроциркуляции крови, ухудшение функции эндотелия сосудов, тромбоцитов, эритроцитов, чувствительность к лекарственным препаратам. Эти методы лечения получили название реофереза и осуществляются путем применения специальных каскадных плазменных фильтров (реофильтры), гепарин-ЛПНП-преципитации (HELP), иммуносорбции ЛПНП и Лп(а). Это приводит к улучшению кровотока и микроциркуляции, вызванной уменьшением вязкости крови и плазмы. Микроциркуляция обеспечивает не только хорошую проходимость мелких сосудов, но и обменные процессы между плазмой, клетками крови, стенками сосудов и окружающими тканями. Недостаток оксигенации тканей приводит 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.

Если сердечно-сосудистая система функционирует адекватно, вязкостный компонент сопротивления кровотоку минимален и не играет основную роль в контроле микроциркуляции, т.е. перфузии органов. При патологических состояниях уменьшение вязкости плазмы остается единственной возможностью для увеличения кровотока и поддержки микроциркуляции. Наиболее эффективно улучшает реологию крови и микроциркуляцию каскадная плазмофильтрация

(КПФ) с использованием специальных реофильтров и HELP, а также иммуносорбция ЛПНП и Лп(а) у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией [38].

**Имуносорбция.** Иммуносорбция – это связывание и извлечение из крови антител или антигенов с помощью иммуносорбентов. Реакция связывания определенных молекул основана на реакции антиген–антитело. Данный метод лечения при использовании иммуносорбционных колонок с поликлональными антителами позволяет селективно удалять из плазмы крови пациента атерогенные ЛПНП, а также Лп(а), сохраняя при этом все необходимые организму компоненты: белки, ферменты, гормоны, витамины, антиатерогенные ЛПВП. Сорбент представляет собой связанные с носителем антитела (антигены), способные связываться с антигенами (антителами), циркулирующими в крови. Через такой сорбент пропускают кровь или плазму, в процессе чего и достигают эффекта очищения от конкретного патологического агента.

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 ЛПНП у больных с генетически обусловленной гиперхолестеринемией и ИБС (количество рецепторов к ЛПНП 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 [30, 39, 40] отражает этические трудности рандомизации пациентов с прогрессирующим атеросклерозом, несмотря на длительную максимальную терапию холестерин-снижающими препаратами. Проведено несколько контролируемых исследований [41–43], подтверждающих высокую эффективность ЛПНП-афереза у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и другими формами рефрактерной гиперхолестеринемии по сравнению с традиционной терапией лекарственными препаратами.

Г.А. Коновалов опубликовал результаты применения ЛПНП-афереза за последние 25 лет у более чем 1000 пациентов (96 пациентов с повторным анализом ангиограмм), что позволяет отметить, что в результате длительного приме-

нения (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 ЛПВП увеличивалась в среднем на 24 %, нормализовывался уровень фибриногена, вязкости крови и С-реактивного белка, восстанавливалась функция эндотелия сосудов, увеличивался диаметр сосудов уже через 12–18 месяцев лечения. Отмечены 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.

Во всех исследованиях не отмечено ни одного нового стеноза, так же как и развития инфаркта миокарда, за все годы наблюдения [31, 44, 45].

Пятнадцать пациентам с рефрактерной к гиполипидемическим препаратам наследственной гиперхолестеринемией ЛПНП-аферез применяли более 15 лет. Таким образом, иммуносорбция является безопасным, эффективным и высокоселективным методом экстракорпорального удаления ЛПНП и Лп(а). Наиболее значимыми недостатками иммуносорбционных методов являются очень высокая стоимость и ограниченный набор иммуносорбентов.

**Каскадная плазмофильтрация.** В последние годы широко применяется каскадная плазмофильтрация с использованием специальных каскадных плазменных фильтров у пациентов с выраженной гипервязкостью, особенно она эффективна для пациентов с выраженной гиперлипидемией, включая гипер-Лп(а)-холестеринемию и осложнения сахарного диабета.

При данном методе плазма повторно пропускается через особый микропористый фильтр, который пропускает лишь низкомолекулярные белки (альбумины) и задерживает крупномолекулярные, в том числе и атерогенные липопротеиды [45–49]. Каскадный плазмаферез приводит к уменьшению концентрации общего холестерина на 67 %, ЛПНП – на 72 %, Лп(а) – на 70 %, триглицеридов (ТГ) – на 54 %, а ЛПВП – всего лишь на 30 % [49]. В.М. Крейнс и соавторы показали, что с помощью каскадного плазмафереза возможно быстрое и существенное уменьшение выраженности гиперлипидемии, сохраняющееся и через 3 недели после окончания про-

цедур: коэффициент атерогенности уменьшался на 28 % за счет снижения уровня ЛПНП на 37,3 % при увеличении ЛПВП на 10,4 % [50]. Применение термофильтрации с повышением температуры отделяемой плазмы до 38 °С еще более увеличивает удаление ЛПНП и уменьшает потери ЛПВП [51, 52]. М.Е. Ertorer и соавторы с успехом провели курс каскадного плазмафереза при семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии в течение беременности [53].

Эффективность каскадной плазмофильтрации была изучена в многоцентровом исследовании REMUKAST в 9 центрах на 52 пациентах при проведении 1702 процедур [54]. Результаты показали выраженное снижение атерогенных фракций липопротеидов. При этом отмечено уменьшение концентрации ЛПВП в среднем на 26 %, фибриногена – на 54 %. Данные по применению термофильтрации показали уменьшение потери ЛПВП и снижение концентрации ЛПНП в среднем на 69 %. При этом отмечено снижение концентрации и других белков плазмы, включая IgM и  $\alpha$ 2-макроглобулин, а также иммуноглобулинов и альбумина без каких-либо дальнейших клинических отклонений, улучшение агрегации эритроцитов и гемореологии, обусловленное уменьшением вязкости плазмы крови. Серьезных побочных эффектов не наблюдалось.

**Преципитация ЛПНП (HELP).** На улучшение реологических свойств крови направлен и метод гепарин-индуцированной экстракорпоральной преципитации холестерина (Heparin-induced extracorporeal LDL precipitation – HELP-аферез), липопротеидов, триглицеридов, фибриногена и других «острофазовых» белков, в то время как уровень липопротеидов высокой плотности снижается незначительно и кратковременно [49, 55, 56]. Это достигается при мембранном плазмаферезе с добавлением гепарина и буфер-ацетатного раствора со снижением pH до 5,12. Образовавшийся преципитат вновь отфильтровывается, избыточный гепарин абсорбируется на ионообменном фильтре, pH нормализовывается бикарбонатным диализом, а плазма и клеточная масса крови одномоментно вновь реинфузируются пациенту в другую вену [13, 57]. При этом в одних случаях требуется длительный курс лечения, состоящий из еженедельных процедур в течение 13–20 месяцев для лечения тяжелых коронарных расстройств [58], в других – всего 2 сеанса в течение 8 дней для коррекции мультифарктной деменции после инсультов [13]. Удаление атерогенных липопротеидов и фибриногена приводило к выраженному уменьшению вязкости плазмы, агрегации эритроцитов, устра-

нению дисфункции эндотелия артерий [57]. По данным позитрон-эмиссионной томографии, даже однократная процедура HELP приводила к улучшению коронарного и мозгового кровообращения в среднем на 20 % [59].

Процедуры HELP использовались в проспективных многоцентровых исследованиях у 186 больных ИБС с 1990 по 1994 г. Данные пациенты сравнены со 186 больными, в течение 5 лет получавшими максимальную лекарственную терапию. Сравнение двух групп показало 85%-е уменьшение коронарных событий в группе, получающей процедуры HELP с интервалом в 2 недели [60]. Применение этого вида лечения увеличило 15-летнюю выживаемость пациентов с пересаженным сердцем до 100 %. 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 [61].

Плазмаферез проводится в случаях, когда в силу тех или иных причин не удается организовать селективный аферез липопротеидов низкой плотности. ЛПНП-аферез считается оптимальным видом экстракорпоральной терапии при наследственной ГХС, однако далеко не всегда этот вид лечения доступен, в первую очередь из-за высокой стоимости.

К недостаткам плазмафереза нужно отнести необходимость проведения адекватного замещения удаляемой плазмы электролитным раствором, 5%-м раствором альбумина или донорской плазмой. Проведение ПФ в большом объеме в условиях нынешнего дефицита этих компонентов и опасности контаминации замещающих растворов вирусами гепатита, СПИДа и т.п., становится все более и более проблематичным.

Аферез ЛПНП, включающий иммуносорбцию (ИС), плазмсорбцию и гемосорбцию ЛПНП, а также гепарин-ЛПНП-преципитацию (HELP) и каскадную плазмофильтрацию (КПФ), применяется с целью первичной и вторичной профилактики развития атеросклероза или регрессии атеросклеротических изменений в крупных артериях.

Абсолютными показаниями для афереза ЛПНП являются гомозиготная и тяжелая гетерозиготная формы семейной ГХС, которые характеризуются выраженной ГХС уже в детском возрасте, наличием ксантом и ксантелазм век и ранним развитием ИБС с высокой летальностью в возрасте до 30 лет. Таким пациентам с 6–7-

летнего возраста показано применение афереза ЛПНП с интервалом в 7–14 дней. Лечение необходимо сочетать с приемом статинов, несмотря на отсутствие или небольшое количество рецепторов ЛПНП в печени. В результате лечения происходит регрессия ксантом, улучшается периферический кровоток и реология крови, устраняется дисфункция эндотелия сосудов, повышается толерантность к физической нагрузке. По данным коронароангиограмм, длительная (годами) терапия аферезом ЛПНП предотвращает развитие новых стенозирующих поражений в коронарных артериях и в большинстве случаев приводит к стабилизации и/или регрессии стенозирующих бляшек с существенным уменьшением их протяженности. У пациентов с ИБС существенно уменьшается частота приступов стенокардии и улучшается качество жизни. Важно отметить, что у больных, находящихся на аферезе ЛПНП, существенно снижается риск развития новых инфарктов миокарда и инсультов.

Важным преимуществом афереза ЛПНП является его возможность удалять из плазмы крови атерогенный фактор Лп(а), на который практически не влияют лекарственные средства, за исключением никотиновой кислоты. Особо следует отметить возможность регрессии атеросклероза у пациентов ИБС с выраженным, часто наследственно-детерминированным, повышением концентрации Лп(а) (> 60 мг/дл) с помощью метода Лп(а)-афереза. Это обстоятельство особенно важно для больных, перенесших аортокоронарное шунтирование или стентирование коронарных артерий.

С 1992 г. были опубликованы результаты восьми исследований с оценкой состояния коронарного русла по данным селективной коронарографии у больных, находящихся на различных видах афереза ЛПНП. Эти исследования включали в себя пять неконтролируемых, одно контролируемое, но не рандомизированное, и 2 контролируемых, рандомизированных исследования. Большое количество неконтролируемых исследований связано с этической проблемой рандомизации пациентов с прогрессирующим атеросклерозом в контрольную группу, даже несмотря на максимальную терапию холестерин-снижающими препаратами.

По данным этих исследований снижение ХС ЛПНП в процентах в зависимости от вида терапии распределялось следующим образом: у пациентов на диетотерапии – на 7,5 %, на лекарственной терапии – на 35 %, на аферезе ЛПНП – на 53 %. Средний процент прогрессирования атеросклероза в коронарных артериях в этих трех группах составил 46, 33 и 18 соответ-

твенно, тогда как стабилизация процесса и его регрессия составили 54, 67 и 82 соответственно [49].

При повышенных уровнях липопротеида (а) при нормальном содержании ЛПНП более целесообразно использование специальных колонок «Л(а) Липопак» (ПОКАРД, Россия), что приводит к снижению Лп(а) в среднем на 80 % с сокращением приступов стенокардии и увеличением толерантности к физическим нагрузкам [62]. Такая же тактика лечения гомо- или гетерозиготной гиперхолестеринемии [63]. После единственного сеанса липопротеин-афереза через 24 ч наблюдалось снижение содержания Лп(а) на 51,1 %, ЛПНП – на 54,6 %, ЛПВП – на 17 %, аполипопротеина В – на 39,2 %, фракция изгнания возрастала с 64,89 до 67,07 %. Через 96 ч эти параметры восстанавливались, но не достигали исходного уровня [64].

Клиническая эффективность применения афереза ЛПНП и Лп(а)-афереза в лечении пациентов с ГХС, оцениваемая по данным литературы, составляет 70 % снижения различных коронарных осложнений в группе афереза ЛПНП в сочетании с лекарственной терапией по сравнению с группой медикаментозной терапии. В исследовании LAARS показано улучшение перфузии миокарда, наблюдаемое в группе больных, получавших аферез ЛПНП, но не в группе лекарственной терапии. На фоне терапии Лп(а)-аферезом величина «толщина интима-медиа» увеличивалась в группе лекарственной терапии и уменьшалась в группе афереза ЛПНП.

В качестве вспомогательных при лечении вторичных проявлений дислипидемий рассматриваются методы фототерапии. Считают, что облученная ультрафиолетовым светом в дозе 1–2 мл/кг кровь облегчает оксигенацию циркулирующей крови, оказывает бактерицидное воздействие, благоприятно влияет на утилизацию кислорода и обменные процессы в тканях, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, стимулирует гуморальный и клеточный иммунитет, модулирует пролиферативные процессы в организме [65, 66]. В последние годы для лечения больных с клиническими проявлениями атеросклероза широко используются различные варианты внутрисосудистого лазерного облучения крови (ЛОК).

Наиболее изучено действие низкоэнергетического гелий-неонового лазера с длиной волны 632 нм и выходной мощностью 2–5 мВт. Установлено, что курсовое ЛОК приводит к нормализации реологических свойств крови, обеспечивает отчетливый и воспроизводимый

гиполипидемический эффект, антиангинальное действие, антиаритмический эффект и стимуляцию антиоксидантных свойств крови. Наряду с повышением противоишемической резистентности всего организма, и особенно уже ишемизированных сосудистых регионов, происходит восстановление агрегационных свойств тромбоцитов и эритроцитов, снижается интенсивность перекисной модификации липидов и клеточных воспалительных реакций [67]. В настоящее время лазерное облучение крови применяется как самостоятельный вариант эфферентной терапии и как компонент при проведении комбинированных операций экстракорпоральной гемокоррекции. Анализ данных широкого ретроспективного контролируемого исследования, выполненного на базе Госпиталя для лечения инвалидов войн (Санкт-Петербург), по изучению непосредственной эффективности курсов внутрисосудистого лазерного облучения на установке «Шатл-1» у 520 больных атеросклерозом с различными клиническими проявлениями показал допустимость и необходимость сочетания лазерной фототерапии с антиагрегантами для достижения наибольшего гемокорригирующего эффекта (М.В. Белоцерковский и соавт.).

Для достижения наибольшего эффекта следует сочетать лазерную фототерапию с применением антиагрегантов (олифен, тиклид и др.). Имеются данные об использовании для лечения осложнений атеросклероза и сопутствующих расстройств цитаферезов и изолированной ультрафильтрации. Так, с целью улучшения микроциркуляции описано проведение тромбоцитафереза [68]; для коррекции синдрома гипервязкости и снижения гематокрита применялся эритроцитаферез [69]; для уменьшения явлений рефрактерной сердечной недостаточности — изолированная ультрафильтрация [70]. И.И. Топчий (1996 г.) в своей работе показал прямую зависимость между тяжестью ишемической болезни сердца, количеством переполненных липидами моноцитов, нарушением соотношений инозитидов и повышением концентрации лейкотриена В4. Нормализация этих показателей, по его данным, сопровождается клиническим улучшением состояния и возможна только в результате курса лейкоцитоплазмаферезов [71].

Для усиления эффективности неселективных или полуселективных методов экстракорпоральной гемокоррекции либо нивелирования их нежелательных действий в ряде случаев целесообразно применять комбинированные (выполняются одномоментно в общем экстракорпоральном контуре) или сочетанные (выполняются в разное время) операции. Одна из этих



комбинаций — плазмообмен на криосорбированную аутоплазму — разработана в Клиническом центре экстракорпоральной детоксикации. Метод объединяет в себе компоненты и положительные эффекты криоафереза (гравитационный аналог криопреципитации) и неселективной плазмосорбции и может использоваться в качестве основной операции условно селективной направленности [72].

При этом следует подчеркнуть, что сами авторы, использовавшие методы плазмообмена криосорбированной аутоплазмой, отмечают, что реального увеличения эффективности удаления холестерина и атерогенных липопротеидов по сравнению с обычным неселективным плазмаферезом было не таким выраженным, как это представлялось ранее [73]. И даже при использовании каскадного плазмафереза у больных с высоким уровнем триглицеридов их элиминация оказывалась ниже, чем при обычном плазмообмене, по всей вероятности, из-за более быстрой закупорки пор вторичного каскадного плазмодифльтра [74].

Применение экстракорпоральных методов лечения (ЭМЛ) при ишемической болезни сердца направлено на коррекцию метаболизма (нормализацию показателей липидного обмена, состояния свертывающей системы крови), вязкости крови, улучшение микроциркуляции, повышение перфузии миокарда и толерантности к медикаментозной терапии. Все ЭМЛ, применяемые при ИБС, обладают способностью элиминировать крупномолекулярные соединения, т. е. относятся к методам реофереза. Одним из наиболее простых и доступных ЭМЛ, эффективно элиминирующим крупномолекулярные структуры, является плазмаферез.

Представленный в этом обзоре материал дает основания заключить, что применение экстракорпоральных методов лечения является перспективным направлением в терапии больных коронарным атеросклерозом и атерогенными дислипидемиями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Крюков Н.Н., Николаевский Е.Н., Павлова Т.В., Пичко Г.А.** Атеросклероз // Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы) / Ред. Н.Н. Крюков, Е.Н. Николаевский, В.П. Поляков. Самара, 2010. С. 17–27.
2. **Липовещкий Б.М.** Эпидемиология атеросклероза и артериальной гипертензии. СПб.: Наука, 2004. 191 с.
3. **Оганов Р.Г.** Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002. № 1. С. 5–9.
4. **Оганов Р.Г.** Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркеры, диагностика и лечение: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР — Медиа, 2009. 160 с.
5. **Kamstrup P.R.** Lipoprotein(a) and ischemic heart disease-A causal association? A review // *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 211, N 1. P. 15–23.
6. **Шальнова С.А., Никитин Ю.П., Симонова Г.И.** Нарушения липидного обмена как факторы риска атеросклероза // Все о холестерине: национальный доклад / Ред. Л.А. Бокерия, Р.Г. Оганов. М.: НЦССХ, 2010. С. 50–60.
7. **Морозов Б.Н., Могирева И.А., Мебония Н.З. и др.** Диффузные изменения коронарных артерий и лечебный плазмаферез дифтерии // Тез. докл. XIV Конф. Моск. об-ва гемафереза. М., 2006. С. 26.
8. **Mironova M., Virella G., Virella-Lowell I., Lopes-Virella M.F.** Anti-modified LDL antibodies and LDL-containing immune complexes in IDDM patients and healthy controls // *Clin. Immunol*. 1997. Vol. 85, N 1. P. 173–182.
9. **Poon M., Zhang X., Dunsky K.G., Taubman M.B., Harpel P.C.** Apolipoprotein (a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells // *Circulation*. 1997. Vol. 96, N 8. P. 2514–2519.
10. **Watanabe T., Fau J.** Atherosclerosis and inflammation. Mononuclear cell recruitment and adhesion molecules with reference to the implication of ICAM-1/LFA-1 pathway in atherogenesis // *Int. J. Cardiol*. 1998. Vol. 66, Suppl. 1. P. 45–53.
11. **Watanabe T., Haraoka S., Shimokama T.** Inflammatory and immunological nature of atherosclerosis // *Int. J. Cardiol*. 1996. Vol. 54, Suppl. P. 25–34.
12. **Нагорнев В.А., Рабинович В.С.** Роль иммунного воспаления в атерогенезе // *Вопр. мед. химии*. 1997. Т. 43, № 5. С. 339–345.
13. **Walzl M., Schied G., Walzl B.** Effects of ameliorated haemorheology on clinical symptoms in cerebrovascular disease // *Atherosclerosis*. 1998. Vol. 139, N 2. P. 385–389.
14. **Kandiah D.A., Sali A., Sheng Y. et al.** Current insight into the «antiphospholipid» syndrome: clinical, immunological, and molecular aspects // *Adv. Immunol*. 1998. Vol. 70. P. 507–563.
15. **Moss A. J., Goldstein R.E., Marden V. et al.** Thrombogenic factors and recurrent coronary events // *Circulation*. 1999. Vol. 99, N 19. P. 2517–2522.
16. **Gerrity R.G., Antonov A.S.** The pathogenesis of atherosclerosis // *Diabetologia*. 1997. Vol. 40, Suppl. 2. P. 108–110.
17. **Haffner S.** Diabetes, hyperlipidemia and coronary artery disease // *Am. J. Cardiol*. 1999. Vol. 83, N 9B. P. 17–21.
18. **Климов А.Н., Никульчева Н.Г.** Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб., 1999.
19. **Щербакова М.Ю.** Дислипидемии // *Лечащий врач*. 1999. № 7. С. 2–5.
20. **Lupien P.J., Moorjani S., Awad J.** A new approach to the management of familial hypercholesterolaemia: Removal of plasma-cholesterol based on the principle of affinity chromatography // *Lancet*. 1976. Vol. 1. P. 1261–1265.

21. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. 2-е изд. М.: Медицина, 1985.
22. Лопухин Ю.М., Андрианова И.П., Рабовский А.В. и др. Аффинный сорбент для связывания атерогенных липопротеидов // Кардиология. 1986. Т. 26, С. 54–60.
23. Stoffel W., Demant T. Selective removal of apolipoprotein B containing serum lipoproteins from blood plasma // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1981. P. 611–615.
24. Stoffel W., Borberg H., Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia // Lancet. 1981. Vol. 2. P. 1005–1007.
25. Pokrovsky S.N., Sussekov A.V., Adamova I.Yu. et al. Development of immunosorbents for apoB-containing lipoproteins apheresis // Artif Org. 1995. Vol. 19. P. 500–505.
26. Pokrovsky S.N., Adamova I.Yu., Afanasieva O.I. et al. Affinity chromatography in the treatment of lipid metabolism disorders // Ther Plasmaph. 1992. Vol. 12. P. 407–410.
27. Коновалов Г.А., Чебышев А.Н., Кухарчук В.В. и др. Влияние длительного применения афереза липопротеидов низкой плотности на состояние больных тяжелыми формами наследственной гиперхолестеринемии (15-летнее наблюдение) // Кремл. мед. клин. вестн. 1999. № 4. С. 60–65.
28. Thompson G.R., Maher V.M., Matthews S. et al. Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomized trial of low density-lipoprotein apheresis // Lancet. 1995. Vol. 345. P. 811–816.
29. Tasaki H. Low-density lipoprotein apheresis in the prevention of recurrent coronary heart disease // Therap. Apher. and Dial. 2003. Vol. 7, N 4. P. 408–412.
30. Thompson G.R. LDL apheresis // Atherosclerosis. 2003. Vol. 167. P. 1–13.
31. Коновалов Г.А. Экстракорпоральные методы афереза липопротеидов низкой плотности в лечении больных с тяжелыми формами наследственной гиперхолестеринемии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1989. 48 с.
32. Коновалов Г.А., Кухарчук В.В., Покровский С.Н. Экстракорпоральные методы лечения дислипидемий // ВНОК: Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации. IV пересмотр. М., 2009.
33. Морозов Б.Н., Могирева И.А., Мебония Н.З. и др. Эффективность применения плазмафереза при микроваскулярной стенокардии и радиоизотопные методы исследования // Тез. докл. XIV Конф. Моск. об-ва гематозера. М., 2006. С. 27.
34. Константинова Е.Э., Шестакова Л.Т., Толстая Д.И. и др. Эффективность применения плазмафереза для коррекции реологических свойств крови и состояния микроциркуляции в послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования // Тез. докл. II Всерос. конф. «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». М., 2005. С. 172–173.
35. Постников А.А., Божьев А.А., Калинин Н.Н. Непосредственные и отдаленные результаты лечебно-го плазмафереза у больных ишемической болезнью сердца // Тез. докл. XIV Конф. Моск. об-ва гематозера. М., 2006. С. 36.
36. Гаврилов О.К., Залецкий Л.Л., Борзова Л.В., Леко-кмахер С.С. Плазмаферез как метод полифункциональной коррекции агрегатного состояния крови // Тез. докл. IX Конф. Моск. об-ва гематозера. М., 2001. С. 14–15.
37. Кузько Ю.Н., Хасбиулин А.И., Шишкин В.И. и др. Фильтрационный плазмаферез на амбулаторном этапе в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца // Тез. докл. XIV Конф. Моск. об-ва гематозера. М., 2006. С. 20–21.
38. Коновалов Г.А., Абрамов С.Ю. и др. Кремлевская медицина // Клин. вестн. 2002. № 2. С. 9–13.
39. 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. Vol. 47. P. 863–868.
40. 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. Vol. 72. P. 858–863.
41. 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. Vol. 93. P. 1826–1835.
42. 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. Vol. 144. P. 409–417.
43. 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. Vol. 6. P. 129–139.
44. Коновалов Г.А. Методы реофереза при синдроме гипервязкости у больных ИБС // Тр. XII Конф. Моск. об-ва гематозера. М., 2004. С. 29.
45. Коновалов Г.А., Хаустов А.И., Покровский С.Н., Адамова И.И. Наследственная гиперхолестеринемия. 20 лет афереза ЛНП // Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии: Матер. конф. М., 2007. С. 7–8.
46. Yamamoto A., Harada-Shiba M., Kawaguchi A., Tsumishima M. Apheresis technology for prevention and regression of atherosclerosis // Ther. Apher. 2001. Vol. 5, N 4. P. 221–225.
47. Klingel R., Mumme Ch., Fassbender T. et al. Rheoferesis in patients with ischemic diabetic foot syndrome: results of an open label prospective pilot trial // Ther. Apher. Dial. 2003. Vol. 7, N 4. P. 444–455.
48. Coker M., Ucar S.K., Simsek D.G. et al. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia // Ther. Apher. Dial. 2009. Vol. 13, N 2. P. 121–128.
49. Коновалов Г.А., Кухарчук В.В., Покровский С.Н. Экстракорпоральные методы лечения дислипиде-

- мий // Вестник «МЕДСИ» / Ред. Г.А. Коновалов. СПб., 2009. № 3. С. 13–23.
50. **Крейнес В.М., Марголин Я.М., Ольшанский А.Г.** Первый опыт использования каскадной фильтрации плазмы // Актуальные вопросы гемифереза, хирургической гемокоррекции и диализа: Матер. науч.-практ. конф. М., 2009. С. 46.
  51. **Klingel R., Mausfeld P., Fassbender C., Goehlen B.** Lipidfiltration – safe and effective methodology to perform lipid-apheresis // *Transfus. Apher. Sci.* 2004. Vol. 30. P. 245–254.
  52. **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. Vol. 27. P. 137–148.
  53. **Ertorer M.E., Guvenc B., Haydardedeoglu B., Tekinturhan F.** A case report of the cascade filtration system: a safe and effective method for low-density lipoprotein apheresis during pregnancy // *Ther. Apher. Dial.* 2008. Vol. 12, N 5. P. 396–400.
  54. **Seidel D.** Report 1994 – 10 Years of Clinical experience // *MMW Munch. Med. Wochenschr. Medizin Verlag.* 1994. P. 1–64.
  55. **Соколов А.А., Костюченко А.Л., Гуревич К.Я., Белоцерковский М.В.** Эфферентная терапия в комплексном лечении болезней накопления. СПб., 1998. 69 с.
  56. **Климов А.Н., Денисенко А.Д., Константинов В.О., Строкина Т.Ю.** Экстракорпоральная гепариновая криоплазмопреципитация (ЭГКП) – метод удаления иммунных комплексов и других атерогенных субстанций у больных атеросклерозом // Тез. докл. Всерос. конф. «Сорбционные, электрохимические и гравитационные методы в современной медицине». М., 1999. С. 48–49.
  57. **Schuff-Werner P., Gohlke H., Bartmann U.** The HELIP-LDL-apheresis multicenter 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 HELIP-Study Group. Heparin-induced extra-corporeal LDL-precipitation // *Eur. J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 24. P. 724–732.
  58. **Park J.-W., Merz M., Braun P.** Effect of HELIP-LDL-apheresis on outcomes in patients with advanced coronary atherosclerosis and severe hypercholesterolemia // *Atherosclerosis.* 1998. Vol. 139, N 2. P. 401–409.
  59. **Mellwig K.P., Baller D., Gleichmann U. et al.** Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL apheresis // *Atherosclerosis.* 1998. Vol. 139. P. 173–178.
  60. **Yokoyama S., Hayashi R., Satani M., Yamamoto A.** Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia // *Atherosclerosis.* 1985. Vol. 5. P. 613–622.
  61. **Seidel D.** H.E.L.P. apheresis therapy in the treatment of severe hypercholesterolemia, 10 years of clinical experience // *Artif. Organs.* 1996. Vol. 20, N 4. P. 303–310.
  62. **Афанасьева О.И., Сусеков А.В., Кухарчук В.В. и др.** ЛП(а)-аферез – способ лечения больных ИБС с изолированно повышенным уровнем Лп(а) // Тез. докл. XI Конф. Моск. об-ва гемифереза. М., 2003. С. 10.
  63. **Klein H.G.** Principles of apheresis // *Scientific basis of transfusion medicine* / Eds. K.C. Anderson, P.M. Ness. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994. P. 781–796.
  64. **Bohl S., Kassner U., Eckardt R. et al.** Singl lipoprotein apheresis session improves cardiac microvascular function in patients with elevated lipoprotein(a): detection by stress/rest perfusion magnetic resonance imaging // *Ther. Apher. Dial.* 2009. Vol. 13, N 2. P. 129–137.
  65. **Ганелина И.Е., Самойлова К.А.** Механизмы влияния облученной ультрафиолетовыми лучами крови на организм человека и животных. Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 1986. 264 с.
  66. **Петухов Е.Б., Корнеев А.А., Малютина И.Г., Кошкин В.М.** Снижение активности перекисного окисления липидов и агрегации тромбоцитов у больных с хронической артериальной недостаточностью конечностей при инфузии УФ-облученной крови // Вестн. хирургии. 1989. № 5. С. 34–37.
  67. **Горбатенкова Е.А., Владимиров Ю.А., Парамонов Н.В., Азизова О.А.** Красный свет гелий-неонового лазера реактивирует супероксиддисмутазу // Бюл. эксп. мед. и биол. 1989. № 3. С. 302–305.
  68. **Добашина А.Н., Смирнов В.В., Гаврилова А.О. и др.** Применение плазма- и тромбоцитафереза у больных со стенокардией // Кардиология. 1986. Т. 26, № 10. С. 45–49.
  69. **Литманович К.Ю., Фрегатова Л.М., Каргин В.Д., Егорова Л.В.** Некоторые итоги применения плазма- и эритроцитафереза у больных тромбооблитерирующими заболеваниями артерий конечностей // Вестн. хирургии. 1989. № 8. С. 120–124.
  70. **Заруба А.Ю., Куценко А.И., Кухарчук В.В.** Влияние изолированной ультрафильтрации на содержание гормонов в плазме крови больных с рефрактерной к терапии сердечной недостаточностью // Кардиология. 1989. Т. 29, № 9. С. 46–49.
  71. **Топчий И.И.** Фосфоинозитиды и эйкозаноиды у больных со стенокардией и результаты применения лейкоцитафереза // Кардиология. 1996. Т. 36, № 9. С. 27–31.
  72. **Гендель Л.Л., Гуревич К.Я., Дубикайтис А.Ю., Ганопольский Е.И.** Инфузионная программа для операций-экстракорпоральной гемокоррекции // Эфферентная терапия. 1995. Т. 1, № 3. С. 53–55.
  73. **Соколов А.А., Гуревич К.Я., Беляков Н.А.** Изучение эффектов неселективного плазмафереза и плазмообмена криосорбированной аутоплазмой у больных с атерогенными гиперлипидемиями и атеросклерозом // Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии: Матер. конф. М., 2007. С. 40–42.
  74. **Yeh J.H., Chen W.H., Chiu H.C.** Predicting the course of myasthenic weakness following double filtration plasmapheresis // *Acta Neurol. Scand.* 2003. Vol. 108, N 3. P. 174–178.

## EXTRACORPOREAL METHODS IN THE TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS AND DYSLIPIDEMIA

E.V. Mazdorova, K.Yu. Nikolaev

The aim of this review is the assessment of prospects to use of extracorporeal methods in the treatment of atherosclerosis and atherogenic dyslipidemia in the modern medicine. Today there are different methods of treatment of severe atherosclerosis, which cause a positive rheological effect from the selective removal of harmful components from plasma. This methods are called rheopheresis and carried by using special cascade plasma filters (rheofilters), heparin-LDL-precipitation (HELP) and provides the immunoabsorption of low-density lipoproteins (LDL) and apolipoprotein(a) (Lp(a)). This improves blood flow and microcirculation, which caused by decrease viscosity in blood and plasma. The Cascade Plasmafiltration (CPP) with special rheofilters, HELP and immunoabsorption of LDL and Lp(a) improves the blood rheology and microcirculation most effectively in patients with severe hypercholesterolemia. The aim of extracorporeal methods of treatment of coronary heart disease is the correction of metabolism (normalization of lipid metabolism, state of coagulation), blood viscosity, improvement of microcirculation, increase of myocardial perfusion and tolerance to the drug therapy. The Plasmapheresis is one of the most simple and accessible extracorporeal methods, which effectively eliminate macromolecular structures. The Plasmapheresis is use in the combination treatment of patients with familial hypercholesterolemia, homozygous and heterozygous (refractory to lipid-lowering therapy). The Plasmapheresis is a non-selective methods of blood correction. This explains a significant therapeutic range of this method.

**Keywords:** atherosclerosis, microcirculation, extracorporeal methods of treatment, plasmapheresis.

---

*Статья поступила 13 декабря 2012 г.*