

20. *Strauer B. E., Kornowski R.* Stem cell therapy in perspective // *Circulation*. – 2003. – Vol. 25. – P. 929–934.
21. *Teerlink J. R., Goldhaber S. Z., Pfeffer M. A.* An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure // *Amer. Heart J.* – 1991. – Vol. 121. – P. 1852–1853.
22. *Topol E. J.* Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomized trial // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P. 1905–1914.
23. *Wagner G., Freye C., Palmari S.* et al. The evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. I. Specificity and observer agreement // *Circulation*. – 1982. – Vol. 65. – P. 342–347.
24. *Zannad F., Briancon S., Juilliere Y.* et al. Incidence, clinical and etiological features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33. – P. 734–742.

Поступила 22.02.2007

© М. В. АБРАМЯН, 2007

УДК 616.13-004.6:615.84

Возможности липафереза в комплексном лечении атеросклероза

М. В. Абрамян

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева
(дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Лечение атеросклероза, являющегося причиной сердечно-сосудистых катастроф, – одна из приоритетных задач современной медицины в связи с его высокой распространенностью и ассоциированной с ним летальностью. Быстрое прогрессирование сосудистых осложнений вызывает необходимость постоянной и часто комбинированной гиполипидемической терапии с привлечением экстракорпоральных методов лечения, отличительной чертой которых должно быть быстрое и эффективное выведение из организма атерогенных субстанций. Все методики селективного липафереза направлены на лечение и профилактику осложнений атеросклероза, и многие исследования подтвердили их клиническую эффективность.

Ключевые слова: селективный липаферез, дислипидемия, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания.

По современным представлениям, атеросклероз является сложным системным патологическим процессом, ведущим к сужению и в конечном счете к облитерации кровеносных сосудов, нарушениям кровообращения, тромботическим осложнениям, тканевой ишемии и некрозу. Атеросклероз – непрерывно прогрессирующий и генерализованный процесс, в развитии которого ведущую этиологическую роль играют нарушения липидного гомеостаза [3, 6, 8].

По оценке ВОЗ, летальность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире составляет 48–56%. В настоящее время в России лидирующее место в общей смерт-

ности также занимает смертность от ССЗ, преимущественно связанных с прогрессированием и осложнениями атеросклероза. От ССЗ в России ежегодно умирают 1,3–1,5 миллиона человек (примерно 800 человек на 100 тыс. населения), причем основная доля приходится на ишемическую болезнь сердца (51%) и нарушения мозгового кровообращения (НМК) (27%), что обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных и мозговых артерий. Эти показатели в нашей стране гораздо выше чем в развитых странах Европы, в США и Японии [4, 8, 17].

Лечение атеросклероза, обуславливающего высокий уровень сердечно-сосудис-

тых заболеваний и летальности, является одной из приоритетных задач современной медицины [4].

Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в большинстве стран Европы и в США связывают с устранением факторов риска или причин заболевания, при этом немаловажное место занимает адекватная коррекция нарушений липидного обмена [57]. Государственные программы по профилактике атеросклероза в большинстве стран Европы и Америке способствуют уменьшению заболеваемости и смертности от ИБС на 30–50%, тогда как в нашей стране до сих пор не уделяется должного внимания коррекции нарушений обмена липидов. В Германии, несмотря на улучшение результатов лечения за последние 30 лет, летальность после первого острого инфаркта миокарда остается высокой: 25% среди мужчин и 40% среди женщин. Общие прямые и непрямые расходы на лечение ИБС составили в 2000 г. 57 млн евро в Германии и 100 млн долларов в США [47].

У значительной части больных могут доминировать ишемические проявления в пределах одного сосудистого бассейна, но это отнюдь не означает четкую ограниченность поражения. Развитие атеросклероза ведет к образованию в интиме сосуда липидно-фиброзных бляшек, которые уменьшают просвет и ограничивают кровоток к жизненно важным органам. При разрыве атеросклеротической бляшки в просвете сосуда образуется тромб, что ведет к внезапному прекращению кровоснабжения органов и тканей и развитию тяжелых, а часто и фатальных осложнений. Больные с мультифокальным, а тем более сочетанным поражением одновременно нескольких сосудистых бассейнов относятся к сложной категории пациентов в отношении выбора адекватного хирургического или консервативного лечения. В таких случаях выполнение даже радикального хирургического лечения становится проблематичным [2].

Недавно завершившиеся по программе ВОЗ сравнительные патоморфологические исследования показали, что в России атеросклероз развивается в более молодом возрасте, клинически протекает тяжело, вызывая острые нарушения кровообращения [16, 26, 27]. В наиболее крупных эпидемиологических исследованиях — Фремингемском, MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), SCS (Seven Countries Study) и др. обнаружена отчетливая корреляция между концентрацией холестерина (ХС) в крови и уровнем смертности от ИБС. Доказано, что при снижении повышенного и нормального уровня ХС в крови частота инфарктов миокарда уменьшается на 26–37%, смертность от ССЗ — на 28–42%, общая смертность — на 22–30%, потребность в хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации миокарда — на 27–37% [60]. Дальнейшие исследования показали, что не только гиперхолестеринемия, но и другие нарушения липидного обмена играют важную роль в развитии атеросклероза [8, 51, 57, 60].

Дислипидемия, проявляющаяся повышением уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеина(а) (Лп(а)), триглицеридов, ответственна за прогрессирование атеросклеротических процессов в организме. Таким образом, одной из первоочередных задач в комплексном лечении атеросклероза должно быть обеспечение стабилизации и дальнейшей регрессии атеросклеротического процесса в сосудистой стенке.

Прогресс медицинских технологий последних десятилетий позволяет решать проблему лечения атеросклероза и его последствий более радикально. Время сомнений в целесообразности проведения активной гиполипидемической терапии осталось в прошлом.

Методы коррекции дислипидемии

Известный липидолог G. Thompson [57] в практических целях выделяет две группы лечебных методик. Первая группа —

консервативное (медикаментозное) лечение гиперлипидемий, вторая группа – радикальная терапия рефрактерных гиперлипидемий. Первая группа включает в себя моно- и комбинированное медикаментозное лечение, а также заместительную гормональную терапию у женщин. Методы радикальной терапии рефрактерных дислипидемий, объединенные во вторую группу, подразумевают экстракорпоральное очищение крови от атерогенных липидов, хирургическое лечение и генную заместительную терапию.

Согласно общепринятой методике терапии нарушений липидного обмена, первый этап заключается в *подборе диеты* с целью ограничения поступления в организм экзогенных атерогенных субстанций. Известно, что в процессе метаболизма синтезируется до 1000–1200 мг холестерина в сутки, что свидетельствует о необходимости ограничения его излишнего поступления с пищей. Кроме того, весьма важным является повышение физической активности, что позволяет увеличить содержание антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), которые выводят избыток эфиров холестерина из стенки сосуда [3, 12, 16, 27].

При безуспешности диетотерапии следующей ступенью в лечении является *лекарственная терапия*, выбор которой зависит от типа гиперлипидемии. Основными группами препаратов являются статины и фибраты, а также в дополнение к ним применяются секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота, пробукол. С целью подавления перекисидации атерогенных апо-В-содержащих липопротеинов используются также антиоксидантные препараты. Для активации выведения холестерина и желчных кислот через желудочно-кишечный тракт применяют ионообменные смолы и неспецифические энтеросорбенты. Нередко дополнительно назначаются эссенциальные фосфолипиды в качестве стабилизаторов мембран печеночных клеток, а также с целью норма-

лизации соотношения липопротеинов высокой и низкой плотности [28].

В случае грубых и стойких нарушений липидного обмена, в частности, у пациентов с гомо- и гетерозиготной формами семейной гиперхолестеринемии, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, а также другими клиническими состояниями, связанными с синдромом гипервязкости, когда консервативные методы (медикаментозная и немедикаментозная терапия) недостаточно эффективны и/или не могут быть применены, встает вопрос об использовании инвазивных способов коррекции нарушений липидного обмена [29]. Так как для этой категории больных характерно быстрое прогрессирование сосудистых осложнений, они нуждаются в постоянной и часто комбинированной гиполлипидемической терапии с привлечением *экстракорпоральных методов лечения*, то есть подход к коррекции патологии должен быть более агрессивным [6, 8, 58]. В этих случаях именно проведение плазмафереза позволяет с большей уверенностью рассчитывать на успех дальнейшей патогенетической терапии.

Для лечения больных с семейной гиперхолестеринемией применяются также хирургические методы интенсивного снижения уровня холестерина ЛПНП. Это операции частичного илеошунтирования и портокавального анастомоза, трансплантация печени. Однако к этим методам лечения в настоящее время прибегают редко из-за тяжести операций и возможных побочных эффектов [21].

В настоящее время ведутся исследования (экспериментальные) в области генной инженерии с целью выявления новых методов лечения гиперхолестеринемии.

Экстракорпоральные методы

Отличительной чертой экстракорпоральной терапии является быстрое и эффективное выведение из организма холестерина и его атерогенных фракций, а также изменение соотношения липопротеинов

низкой и высокой плотности в плазме крови. Существует мнение, что изменить динамическое равновесие между медленно и быстро обменивающимся пулом холестерина в сторону его выхода из атеросклеротических бляшек может только интенсивное и значительное по объему удаление холестерина из организма [12]. А методом выбора для выполнения этой задачи является экстракорпоральная терапия.

Первый случай успешного использования плазмафереза для лечения тяжелой гиперхолестеринемии был описан в 1975 г. Томпсоном и соавт. [54]. Вскоре эти же исследователи сообщили о положительных результатах длительного применения повторных процедур плазмафереза с целью регресса атеросклероза коронарных артерий [56].

По отношению к спектру удаляемых из организма биологических субстанций методы экстракорпоральной терапии подразделяются на *неселективные, полуселективные и селективные*.

К *неселективным методам* следует отнести гемосорбцию, неселективный плазмаферез, плазмосорбцию, фотомодификацию крови. Применение данных процедур обуславливало временное улучшение реологических характеристик крови и микроциркуляторного русла. Важной отличительной чертой этих методов является отсутствие селективности удаления атерогенных субстанций. Выводимое из организма количество атерогенных фракций холестерина невелико, а изменение соотношения ЛПНП и ЛПВП в плазме крови ограничено объемом обрабатываемой плазмы (не более 600–1000 мл плазмообмена) [11]. Постоянное программное применение неселективного плазмафереза невозможно вследствие опасности истощения белкового запаса плазмы, снижения иммунных показателей, нарушения гормонального гомеостаза, что, в свою очередь, ограничивает объем проводимой процедуры. Для увеличения объемов плазмообмена с целью повышения эффективности про-

цедуры может потребоваться замещение донорской плазмой, растворами альбумина (10 или 20%) либо другими чужеродными белковыми препаратами. При регулярном трансфузионном замещении соответственно повышается риск сенсибилизации организма [6]. Одним из серьезных ограничений длительного применения неселективных методик плазмафереза является вероятность снижения концентрации сывороточных иммуноглобулинов и, как следствие, развитие иммунной недостаточности и инфекционных осложнений [19].

Желая увеличить объем «обрабатываемой» плазмы без применения донорской плазмы и других коллоидных растворов, ряд авторов предложили методы *полуселективного плазмафереза*. Это криофильтрация, термофильтрация, плазмообмен экстракорпорально модифицированной аутоплазмой. Криофильтрация (или криопреципитация, криоплазмосорбция) предполагает осаждение липопротеинов под воздействием холода в присутствии гепарина. В отсепарированную плазму добавляется гепарин из расчета 10 000 ЕД на 1 л, после чего она охлаждается до -20°C . К следующей процедуре она размораживается, образовавшийся преципитат отделяется центрифугированием со скоростью 3500 об/мин при 4°C в течение 20 мин, при этом супернатант в стерильных условиях переводится в другой контейнер и возвращается больному [9, 15]. В 1991 г. группой авторов на основании криоплазмосорбции был разработан полуселективный метод лечения атеросклероза, названный методом плазмообменов экстракорпорально модифицированной аутоплазмы [5, 13]. Его сущность состоит в удалении из организма атерогенных субстанций — перекисно-модифицированных ЛПНП, аутоиммунных комплексов липопротеин-антител, то есть теоретически — в воздействии на все главные звенья развития атеросклероза. В результате такого лечения снижается уровень холестерина в крови до нормальных или умеренно повышенных

концентраций. При этом клинически отмечалось снижение тяжести и частоты приступов стенокардии, хотя «ишемические» реакции, выявляемые при велоэргометрической пробе, существенно не уменьшались. Лечение этим методом можно проводить курсами только на фоне постоянной медикаментозной гиполипидемической терапии, в которой нуждается большая часть больных ИБС. Он более эффективен по сравнению с неселективным, но достаточно трудоемкий [7, 14].

С середины 80-х годов неселективные и полуселективные методы стали уступать место селективным процедурам, объединенным под названием «ЛПНП-аферез». Первая попытка селективного удаления ЛПНП из циркуляции была предпринята группой исследователей с использованием сорбента — гепарин-обработанной агарозы с дальнейшей реинфузией обработанной крови [34]. В 1981 г. W. Stoffel и соавт. [49] применили комбинацию двух принципов (сепарации и сорбции), используя клеточный сепаратор для перфузии плазмы через сефарозные колонки, содержащие анти-ЛПНП антитела, а процедуру они назвали «ЛНП-аферез». В том же году проф. Н. Vorgeberg успешно применил этот сорбент у трех пациентов с семейной гиперхолестеринемией [49]. А в России в 1983 г. в Институте клинической кардиологии была проведена первая процедура ЛНП-афереза пациенту с семейной гиперхолестеринемией на отечественных иммуносорбентных колонках «ЛНП-Липоак» [9, 10, 41].

В дальнейшем были предложены новые селективные методы липафереза — декстран-сульфат-целлюлозная плазмасорбция, каскадная плазмофильтрация, гепарин-индуцированная липид-преципитация, прямая гемосорбция липидов [23, 25, 35, 61]. Хотя спектр удаляемых субстанций в некоторых методах не ограничивается только ЛПНП, эти процедуры, объединенные названием «селективные», более предпочтительны — ведь выводится спектр только патогенетически значимых атерогенных

соединений. В настоящее время используются следующие селективные методы плазмафереза:

- каскадная плазмофильтрация (КПФ);
- декстран-сульфат-целлюлозная плазмасорбция (ДСПС);
- иммуносорбция ЛПНП и Лп (а);
- HELP (Heparin-induced extracorporeal LDL precipitation);
- DALI (Direct Adsorption of Lipoproteins).

Каскадная плазмофильтрация (КПФ)

В основе каскадной плазмофильтрации лежит сепарация на мембранных плазмофильтрах с различной проницаемостью. На одном из них происходит отделение плазмы и эритроцитарной массы, а на другом — удаление веществ, молекулярная масса которых больше, чем у IgG, включая ЛПНП, Лп (а), триглицериды, фибриноген. Пропущенный через реофильтр плазмофильтрат, содержащий IgG, ЛПВП и компоненты плазмы с меньшей молекулярной массой, возвращается пациенту вместе с эритроцитарной массой и замещающим раствором [8].

За одну процедуру фильтруется 500–800 мл концентрата, замещение которого проводится адекватным количеством альбумина или электролитного раствора. Каскадная плазмофильтрация выполняется с использованием аппаратов AC-204 («Fresenius», Германия) или Cobe («Gambro», США).

Декстран-сульфат-целлюлозная плазмасорбция (ДСПС)

Эта процедура была одной из первых методик ЛПНП-афереза. Декстран-сульфат, ковалентно связанный с целлюлозным ложем, селективно сорбирует ЛПНП и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), не пропуская ЛПВП [35, 61]. Плазма проходит через две колонки объемом по 400 мл, поочередно регенерируемых между сорбционными циклами. Наличие значительного количества тром-

боцитов в плазме после центрифужной сепарации может нарушить сродство колонок, поэтому для первичного отделения плазмы от клеток крови предпочтение отдается перфузии крови через мембранный плазмофильтр. В настоящее время используются колонки «Liposorber LA» («Kaneka», Япония).

Иммунсорбция ЛПНП и Лп (а)

Селективное удаление ЛПНП и Лп (а) с использованием анти-ЛПНП и анти-Лп (а) антител применяется уже на протяжении последних 25 лет [49]. Иммунсорбция ЛПНП и/или Лп (а) осуществляется путем перфузии плазмы, отделенной на сепараторе крови AC-204 («Fresenius», Германия) или Cobe («Cobe-Spectra», США), поочередно через две колонки с поликлональными антителами к человеческому апо-В-100. Сорбент представляет собой набухший гель нерастворимой полисахаридной матрицы – агарозы (Sephacrose CL-4B), с которой ковалентно связаны моноспецифические поликлональные антитела баранов к ЛПНП или Лп (а) [43]. Антибараний IgG был определен у большинства пациентов, проходящих иммунсорбцию, без каких-либо клинических проявлений [41].

Объем перфузируемой плазмы за процедуру колеблется от 1800 до 7200 мл. Скорость тока через колонку – 25–30 мл/мин. Каждая колонка, прошедшая цикл сорбции ЛПНП и Лп (а), регенерируется путем последовательного промывания (физиологический раствор, глициновый буфер, фосфатный буфер), после чего она вновь готова к повторному применению.

Методика HELP (Heparin-induced extracorporeal LDL precipitation)

Для обеспечения преципитации атерогенных липопротеинов и фибриногена из плазмы, отделенной из крови на мембранном плазмофильтре, необходимо смешение ее с ацетатным буфером (рН 4,85) и гепарином (100 ЕД/мл) в режиме on-line. На фоне кислой среды (рН 5,12) и в присутст-

вии высоких доз гепарина на преципитирующем фильтре происходит осаждение с дальнейшим выпадением в осадок ЛПНП, Лп (а), триглицеридов, фибриногена. Преципитация происходит без добавления катионов. Для удаления излишков гепарина из плазмы в экстракорпоральный контур включен адсорбер гепарина, а для восстановления кислотности до нормальных значений (рН 7,35–7,4) проводится бикарбонатный диализ. При необходимости возможно проведение ультрафильтрации (до 600 мл за процедуру). После этого плазма возвращается пациенту вместе с эритроцитарной массой [25].

Объем обработанной плазмы за одну процедуру составляет 3000 мл. Гепариновая преципитация липопротеинов HELP выполняется на аппарате Plasmат Futura («B/Braun», Германия).

Методика DALI (Direct Adsorption of Lipoproteins)

Разработка новых полиакрилатных ЛПНП-адсорберов позволила проводить селективный аферез без предварительной сепарации плазмы из крови – прямая адсорбция липопротеинов при гемоперфузии [22]. Антикоагуляция начинается гепарином и поддерживается АСД. Данная методика сопровождается снижением уровня ЛПНП и Лп (а) без уменьшения содержания ЛПВП и фибриногена. Размеры пор полиакриламидного ложа достаточно малы, что позволяет избежать удаления эритроцитов и тромбоцитов. Активация лейкоцитов и комплемента является минимальной и клинически малозначимой. В зависимости от исходного уровня липидемии при проведении данной процедуры имеется возможность подбора соответствующего адсорбера (DALI-500, -750, -1000). Легкость использования и скорость прямой адсорбции липопротеинов создают большие преимущества перед основанными на плазмасорбции аферезными методиками [24]. DALI-аферез осуществляется с помощью аппарата DALI («Fresenius», Германия).

Клинические результаты

Во многих зарубежных медицинских центрах в комплексном лечении пациентов с атеросклерозом важное место отводится экстракорпоральным методикам, в частности селективному плазмаферезу. Например, в Швеции число пациентов с гиперхолестеринемией, находящихся на лечении аферезом, за 5 лет повысилось на 50% [39].

Все методики селективного липафереза направлены на лечение и профилактику осложнений атеросклероза и, как показывают многие исследования, подтвердили их клиническую эффективность. Однако в силу различных технических характеристик методы несколько различаются между собой, в частности, по объему «обрабатываемой» плазмы, количеству удаляемых липопротеинов, фибриногена, степени гемодилюции, методу антикоагуляции. Так, например, снижение уровня ЛПНП при проведении каскадной плазмофильтрации, ДСПС, иммуносорбции ЛПНП и Лп (а) и HELP-афереза схожее (59–63%), тогда как при использовании методики DALI – почти 80%, что обусловлено большим объемом «обрабатываемой» крови пациента (табл. 1) [40, 42]. Однако ряд авторов, исследуя более детально «межпроцедурное» снижение ЛПНП при различных методиках, пришли к выводу о небольшом преимуществе методов иммуносорбции и ДСПС перед методом DALI (уменьшение на 49 и 52% соответственно против 45%) [19, 44].

Немаловажное значение при проведении селективного

липафереза имеет снижение уровня ЛПВП. В этом отношении иммуносорбция и HELP-аферез несколько уступают другим методам (табл. 2).

При проведении иммуносорбции, КПФ и ДСПС ограничения по объему «обрабатываемой» плазмы во время одной процедуры отсутствуют, тогда как при HELP-аферезе максимальный объем составляет 3000 мл, так как он лимитирован осаждающей способностью преципитирующего фильтра и степенью снижения фибриногена. Несмотря на это, как отмечает

Таблица 1

Снижение уровня липопротеинов с помощью различных методик селективного плазмафереза

Методика	ЛПНП, %	Лп (а), %	ЛПВП, %
Иммуносорбция	-61,9	-53,3	-16,2
ДСПС	-63,7	-51,0	-13,7
HELP	-59,4	-67,7	-16,8
DALI	-77,0	-63,0	-13,0

Таблица 2

Эффективность методик селективного липафереза

Автор	Методика	ЛПНП, %	Лп (а), %	ЛПВП, %
Коновалов Г. А. (2003 г.)	КПФ	-72	-70	-30
	ДСПС	-72	-60	-14
	Иммуносорбция	-55	-65	-14
	HELP	-74	-80	-13
Schuff-Werner P. (1997 г.)	КПФ	-100	-87	-15
	ДСПС	-99	-83	0
	Иммуносорбция	-100	-95	-2
	HELP	-98	-90	0
Richter W. O. (1999 г.)	Иммуносорбция	-62	-51	-15
	ДСПС	-65	-49	-17
	HELP	-59	-68	-17
Schmaldienst S. (2000 г.)	Иммуносорбция	-82	-63	-23
	ДСПС	-84	-63	-10
	DALI	-77	-63	-13
Parhofer K. G. (2000 г.)	Иммуносорбция	-64	-64	-14
	ДСПС	-65	-61	-9
	HELP	-67	-62	-15

Сравнительный реологический эффект различных методов селективного липафереза (в %)

Показатель	Иммуносорбция	КПФ	ДСПС	DALI	HELP
Фибриноген	-28	-63	-31	-15	-72
Вязкость плазмы	-14	-16	-14	-	-17

ряд исследователей [8, 45], по окончании процедуры HELP-афереза происходит наибольшее снижение уровня фибриногена плазмы по сравнению с другими методиками (табл. 3). Возрастание этого показателя после процедуры отмечается примерно к концу первой недели. Снижение фибриногена сопровождается уменьшением вязкости крови и плазмы, агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов. Следует отметить, что при проведении иммуносорбции и DALI-афереза содержание фибриногена снижается не так резко и не сопровождается изменениями агрегации эритроцитов [43, 46].

Значительное уменьшение концентрации факторов свертывания V, VIII, XI, XII наблюдается при проведении ДСПС и DALI-афереза [31]. Несмотря на снижение уровней фибриногена, факторов свертывания, параллельную гепаринизацию экстракорпорального контура, геморрагические осложнения, связанные с процедурой селективного липафереза, очень редки [55, 58].

Для всех методик после снижения уровней атерогенных липидов характерен «эффект отмены» (в течение 2–4 недель), поскольку влияние процедур на холестериновый синтез только временное. Поэтому проведение программного селективного плазмафереза с частотой 2–4 процедуры в месяц, в зависимости от тяжести дислипидемии, позволяет добиться снижения частоты рестенозов, в частности после операций реваскуляризации миокарда (аортокоронарного шунтирования, транслюминальной баллонной ангиопластики и стентирования, по сообщениям некоторых исследователей, до 0 в группе больных, которым регулярно проводится

липаферез, против 30% в группе без экстракорпоральной терапии [18].

А. А. Агапов и соавт. (1996 г.) сравнили клиническое состояние, показатели толерантности к физической нагрузке и частоту окклюзии коронарных шунтов у 178 больных через 3 и 12 месяцев после операции в зависимости от состояния липидного обмена [1]. В ближайшем послеоперационном периоде не было связи между содержанием липидов и липопротеинов крови и частотой рецидивов клинических проявлений ИБС, положительных результатов нагрузочной пробы, а также частотой окклюзий шунтов. Однако через 12 месяцев после операции частота окклюзий аутовенозных шунтов достоверно ($p < 0,05$) коррелировала с повышенным содержанием общего холестерина и Лп (а) у пациентов. Полученные данные свидетельствуют о необходимости коррекции гиперхолестеринемии и повышенного уровня в крови Лп (а) в послеоперационном периоде для длительного сохранения эффекта реваскуляризации миокарда и снижения частоты рестенозов [1].

Многочисленные независимые исследования показали, что при проведении длительного курса афереза липидов удается достичь не только стабилизации роста и регрессии уже существующих, но и замедления появления новых атеросклеротических поражений [18, 20, 21, 41, 47, 52, 59]. Таким образом, липаферез должен рассматриваться как метод эффективной профилактики возникновения повторных атеросклеротических поражений в коронарных артериях и шунтах у больных с нарушениями липидного обмена, перенесших операции реваскуляризации миокарда.

За последние годы был проведен ряд крупных исследований, оценивающих ангиографические изменения у пациентов, находящихся на программном липаферезе. Контролируемое нерандомизированное исследование L-CAPS показало, что у значительной части пациентов, получающих комплексную медикаментозную терапию и липаферез, отмечены регрессия и отсутствие изменений в коронарных сосудах в сравнении с группой пациентов, находящихся только на консервативном лечении [38]. W. Richter с группой исследователей представили обнадеживающие результаты трехлетнего опыта применения липафереза, в частности иммуносорбции, ДСПС и HELP-методики [43]. Ангиографически у исследуемых пациентов не было выявлено ни одного случая прогрессирования коронарного атеросклероза, и почти в 20% случаев – его регрессия. Однако в рандомизированных контролируемых исследованиях FHRS и LAARS (методика декстран-сульфатной плазмасорбции) не было обнаружено никаких различий в динамике ангиографических изменений пораженных коронарных сосудов между группами с медикаментозной и экстракорпоральной терапией [33, 55]. Известно, что уменьшение уровня ЛПНП на 40% и более способствует остановке прогрессирования коронарного атеросклероза. Это объясняет отсутствие различий между исследуемыми группами, так как снижение ЛПНП в группе медикаментозной терапии составило 44 и 47% соответственно, а в группе афереза – 53 и 63% соответственно.

По данным R. Schel (1995 г.), у пациентов с семейной гиперлипидемией (гетерозиготная форма), находящихся на экстракорпоральном лечении – липаферезе, отмечалось снижение уровня общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, атерогенного индекса в два раза. За период наблюдения у больных, находящихся на экстракорпоральной терапии, не было отмечено ни одного случая инфаркта миокарда.

Г. А. Коновалов и соавт. на основании собственных наблюдений пришли к заключению, что длительное (опыт – 15 лет) применение методов ЛНП-афереза предотвращает развитие ИБС у больных с гомозиготной и гетерозиготной формами семейной гиперхолестеринемии [10]. Существенное снижение атерогенных фракций липопротеинов, фибриногена и повышение концентрации ЛПВП приводит к прекращению прогрессирования и/или регрессии стенозов в коронарных артериях. Длительное лечение методами ЛНП-афереза хорошо переносится больными и не вызывает серьезных осложнений. Применение статинов у 4 больных в сочетании с ЛНП-аферезом увеличило гиполипидемический эффект процедур: в отношении холестерина – на 26%, триглицеридов – на 14%, замедлило скорость восстановления холестерина в межпроцедурный период, что у 3 пациентов позволило удлинить интервал между процедурами.

Постоянное снижение уровня липидов и фибриногена в крови уменьшает вероятность развития и прогрессирования коронарной патологии, что может быть подтверждено ангиографически и с помощью УЗ-диагностики (увеличение просвета сосудов, морфологический регресс атеросклеротической бляшки). У большинства больных наблюдается повышение толерантности к физической нагрузке, снижение числа приступов стенокардии, потребности в нитратах, стойкая коррекция артериальной гипертензии, улучшение мозгового кровотока, уменьшение интенсивности перемежающейся хромоты в случаях облитерирующих заболеваний сосудов нижних конечностей [20, 29, 47, 52].

Анализ реологических свойств плазмы показал их существенное улучшение за счет снижения показателей вязкости крови и концентрации фибриногена после процедур селективного плазмафереза (см. табл. 3). Исследование функции эндотелия с помощью ультразвукового измерения кровотока в плечевой артерии на фоне

пробы с реактивной гиперемией показало его существенный прирост и увеличение диаметра сосуда после 6-месячного курса иммуносорбции. В результате длительной терапии методом иммуносорбции ЛПНП отмечается снижение частоты ангинозных приступов у лиц с семейной гиперхолестеринемией, страдающих ИБС, повышается их толерантность к физической нагрузке, улучшается качество жизни [8, 21, 46].

Процедуры селективного липафереза являются достаточно дорогостоящими, что ограничивает их широкое использование в клинической практике. Среди всех методик наиболее экономичными считаются иммуносорбционные процедуры в связи с возможностью повторного использования осаждающих колонок (re-use) [10, 44]. Однако, с другой стороны, существует риск бактериальной контаминации при малейшем нарушении режима стерильности [42].

При ДСПС возможны аллергические реакции у пациентов, получающих ингибиторы АПФ. Эти реакции обусловлены выбросом брадикинина и могут быть предотвращены временной отменой этих препаратов до процедуры. О брадикининовом выбросе сообщается и при проведении DALI-афереза [48].

Анализируя вышесказанное, следует отметить, что направленное селективное удаление атерогенных липопротеинов может быть успешно использовано у больных с тяжелыми нарушениями липидного обмена, лечение которых стандартными консервативными методами оказалось недостаточно эффективным. Методы селективного липафереза могут с успехом применяться при коррекции грубых метаболических расстройств с нарушением реологии и микроциркуляции крови при многих заболеваниях, сопровождающихся различными формами нарушений липидного обмена, синдромом гипервязкости, гиперфибриногенемией. Применение этих процедур, в частности каскадной плазмофильтрации и HELP, приводит к выраженному улучшению реологии и ми-

кроциркуляции крови за предельно короткое время, существенно улучшая самочувствие пациентов и прогноз заболевания.

Методы экстракорпоральной коррекции нарушений липидного обмена должны широко внедряться в практику здравоохранения. Итак, ответ на вопрос, можно ли лечить атеросклероз, должен быть однозначным и утвердительным. И лечение его стало возможным благодаря одному из самых выдающихся достижений современной медицины – управлению течением атеросклероза у человека [3].

Л и т е р а т у р а

1. Агапов А. А., Власова Э. Е., Акчури Р. С. и др. Ранние и одногодичные результаты коронарного шунтирования; связь с дислипидотеидемией // Кардиология. – 1996. – № 12. – С. 34–39.
2. Амбатьело С. Г. Диагностика и лечение больных мультифокальным атеросклерозом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002.
3. Аронов Д. М. Лечение и профилактика атеросклероза. – М., 2000. – С. 9–16.
4. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия. – 2002. – М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2003.
5. Гендель Л. Л., Гуревич К. Я., Белоцерковский М. В. Авторское свидетельство № 4940987. – СССР, 1991.
6. Гуревич К. Я., Климов А. Н., Белоцерковский М. В. и др. Перспективы экстракорпоральной гемокоррекции в лечении атеросклероза // Эфферентная тер. – 1998. – Т. 4, № 1. – С. 17–20.
7. Климов А. Н., Белоцерковский М. В., Гуревич К. Я. и др. Курсовое применение плазмообмена экстракорпорально модифицированной аутоплазмой на основе технологии криоплазмасорбции // Там же. – 1995. – Т. 1, № 3. – С. 29–36.
8. Коновалов Г. А., Звездкин П. В., Хаютина Т. Л. и др. Гиполипидемическая терапия и реоферез при дислипидотеидемиях // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 11. – С. 22–31.
9. Коновалов Г. А., Осипов С. Г., Кушекбаева А. Е. и др. Влияние плазмафереза, плазмасорбции и иммуносорбции липопротеидов низкой плотности на состояние гуморального иммунитета у больных с наследственной гиперхолестеринемией // Тер. арх. – 1990. – Т. 62, № 1. – С. 39–42.
10. 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) // Кремлевская мед. Клин. вестн. – 1999. – № 4. – С. 57–64.

11. Лопаткин Н. А., Лопухин Ю. М. Эфферентные методы в медицине. – М., 1989. – С. 184.
12. Лопухин Ю. М., Арчаков А. И., Владимиров Ю. А., Коган Э. М. Холестериноз. – М., 1983.
13. Макеева Т. И., Гуревич К. Я., Константинов В. О. и др. Место плазмообмена экстракорпорально модифицированной аутоплазмой в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца // Эфферентная тер. – 1996. – Т. 2, № 3. – С. 24–29.
14. Макеева Т. И., Гуревич К. Я., Олейник И. А., Васильева Л. Е. Место плазмообмена экстракорпорально модифицированной аутоплазмой в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца (сообщение 2) // Там же. – 1997. – Т. 3, № 3. – С. 30–35.
15. Маргулис Е. Я., Савченко В. Г., Васильев С. А. и др. Клиническая эффективность метода экстракорпоральной гепаринопреципитации плазменных белков (селективного плазмафереза) у больных с иммунокомплексной патологией // Тер. арх. – 1985. – № 5. – С. 125–131.
16. Новые Европейские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний // Доказательная кардиология. – 2003. – № 2. – С. 34–36.
17. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине 20 столетия: тенденции, возможные причины, перспективы // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 4–8.
18. Adachi H., Niwa A., Shinoda T. Prevention of restenosis after coronary angioplasty with low-density lipoprotein apheresis // Artif. Organ. – 1995. – Vol. 19. – P. 1243–1247.
19. Baumbauer R., Schiefl R., Latza R. Low density lipoprotein apheresis in treatment of hyperlipidemia: experience with four different technologies // Ther. Apher. – 2000. – Vol. 4. – P. 213–217.
20. Blessing F. J., Jaeger B., Wang Y. et al. Heparin-mediated extracorporeal LDL precipitation treating a peripheral arterial disease patient suffering from repeated postoperative bypass occlusion // Thromb. Res. – 2005. – Vol. 15. – P. 39–43.
21. Blessing F. J., Jaeger B. R., Oberhoffer M. et al. Prevention of early graft occlusion after coronary bypass grafting by post-operative reduction of plasma fibrinogen by H. E. L. P. apheresis. First evaluation of 12 patients treated during our study (44 bypasses) // Z. Kardiol. – 2003. – Bd. 92 (Beil. 3). – S. 42–47.
22. Bosch T., Gahr S., Belschner U. et al. for the DALI Study Group. Direct adsorption of low-density lipoprotein by DALI-LDL-apheresis: results of a prospective long-term multicenter follow-up covering 12,291 sessions // Ther. Apher. Dial. – 2006. – Vol. 10, № 3. – P. 210–218.
23. Bosch T., Schmidt B., Kleophas W. et al. LDL hemoperfusion – a new procedure for LDL apheresis: biocompatibility results from a first pilot study in hypercholesterolemic atherosclerosis in patients // Artif. Organs. – 1997. – Vol. 21. – P. 1060–1065.
24. Drager L. J., Julius U., Kraenzle K. et al. DALI – the first human whole-blood low-density lipoprotein and lipoprotein(a) apheresis system in clinical use: procedure and clinical results // Eur. J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 28. – P. 994–1002.
25. Eisenhauer 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. Woch. – 1987. – Vol. 65. – P. 161–168.
26. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and invited experts) // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 1601–1610.
27. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486–2497.
28. Illigworth D. Treatment of hyperlipidemia // Brit. Med. Bull. – 1990. – Vol. 46, № 4. – P. 1025–1058.
29. Jaeger B. R., Kreuzer E., Knez A. et al. Case reports on emergency treatment of cardiovascular syndromes through heparin-mediated low-density lipoprotein/fibrinogen precipitation: a new approach to augment cerebral and myocardial salvage // Ther. Apher. – 2002. – Vol. 6. – P. 394–398.
30. Jaeger B. R., Seidel D. Hyperlipoproteinemia and LDL apheresis. Clinical experiences with the HELP system // Herz. – 2001. – Bd. 26. – S. 531–544.
31. Knisel W., Di Nicuolo A., Pfohl M. et al. Different effects of two methods of low-density lipoprotein apheresis on the coagulation and fibrinolytic system // J. Int. Med. – 1993. – Vol. 234. – P. 479–487.
32. Kobayashi S., Oka M., Moriya H. LDL-apheresis reduces P-Selectin, CRP and fibrinogen—possible important implications for improving atherosclerosis // Ther. Apher. Dial. – 2006. – Vol. 10, № 3. – P. 219–223.
33. Kroon A. A., Aengevaeren W. R., van der Werf T. et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effects of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1826–1835.
34. Lupien P.-J., Moorjani S., AWARD J. A new approach to the management of familial hypercholesterolemia: removal of plasma cholesterol based on the principle of affinity chromatography // Lancet. – 1976. – Vol. 1. – P. 1261–1265.
35. 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) // Atheroscler. – 1989. – Vol. 68. – P. 19–26.
36. Matsuzaki M., Hiramori K., Imaizumi T. et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary

- plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: The Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART) // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40, № 2. – P. 220–227.
37. *Morelli F., Carlier P., Giannini G.* et al. Hypercholesterolemia and LDL apheresis // *Int. J. Artif. Organs.* – 2005. – Vol. 28, № 10. – P. 1025–1031.
 38. *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. – Vol. 144. – P. 409–417.
 39. *Norda R., Stegmayr B. G.* Apheresis registry in Sweden: scope, techniques and indications for treatment. A report from the Swedish apheresis study group // *Transfus. Apheresis. Sci.* – 2001. – Vol. 24. – P. 49–55.
 40. *Parhofer K. G., Geiss H. C., Schwandt P.* Efficacy of different low-density lipoprotein apheresis methods // *Ther. Apher.* – 2000. – Vol. 4. – P. 382–385.
 41. *Pokrovsky S. N., Ezhov M. V., Il'ina L. N.* et al. Association of lipoprotein(a) excess with early vein graft occlusion in middle-aged men undergoing coronary artery bypass surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 126, № 4. – P. 1071–1075.
 42. *Richter W. O., Donner M. G., Schwandt P.* Three low density lipoprotein apheresis techniques in treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a long-term evaluation // *Ther. Apher.* – 1999. – Vol. 3. – P. 203–208.
 43. *Richter W. O., Jacob B. G., Ritter M. M.* et al. Three-year treatment of familial heterozygous hypercholesterolemia by extracorporeal low-density lipoprotein immunoadsorption with polyclonal apolipoprotein B antibodies // *Metabolism.* – 1993. – Vol. 42. – P. 888–894.
 44. *Schmaldienst S., Banyai S., Stulnig T. M.* et al. Prospective randomized cross-over comparison of three LDL-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolemia // *Atherosclerosis.* – 2000. – Vol. 151. – P. 493–499.
 45. *Schuff-Werner P., Schutz E., Beyer H.* Fibrinogen lowering by apheresis: efficiency of different methods and possible clinical implications // *Jap. J. Apheresis.* – 1997. – Vol. 16, № 1. – P. 317–318.
 46. *Schuff-Werner P.* Extracorporeal hemorheotherapy with selective plasma protein elimination // *Ibid.* – 1997. – Vol. 16, № 1. – P. 25–30.
 47. *Seidel D.* LDL-apheresis in the treatment of coronary heart disease. Rationale for a specific adjuvant therapy // *Z. Kardiol.* – 2003. – Bd. 92 (Beil. 3). – S. 6–27.
 48. *Sinzinger H., Bednar J., Granegger S.* et al. LDL-apheresis and concomitant ACE-inhibitor therapy // *Atherosclerosis.* – 1994. – Vol. 105. – P. 115–116.
 49. *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.
 50. *Sulowicz W., Stompor T.* LDL-apheresis and immunoadsorption: novel methods in the treatment of renal diseases refractory to conventional therapy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18. – P. 59–62.
 51. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of Cholesterol Lowering ion 4444 Patients with Coronary Heart Disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 1383–1389.
 52. *Thiery J., Seidel D.* Safety and effectiveness of long-term LDL-apheresis in patients at high risk // *Curr. Opin. Lipidol.* – 1998. – Vol. 9. – P. 521–526.
 53. *Thompson J., Thompson P. D.* A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease // *Atherosclerosis.* – 2006. – Vol. 189, № 1. – P. 31–38.
 54. *Thompson G. R., Lowenthal R., Myant R.* Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia // *Lancet.* – 1975. – Vol. 1. – P. 1208–1211.
 55. *Thompson G. R., Maher V. M., Matthews S.* et al. Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomized trial of low-density-lipoprotein apheresis (FHRS) // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 811–816.
 56. *Thompson G. R., Myant N. B., Kilpatrick D.* et al. Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolaemia // *Brit. Heart J.* – 1980. – Vol. 43. – P. 680–688.
 57. *Thompson G. R.* Handbook of hyperlipidaemia. – London: MSD Co., 1989. – P. 236.
 58. *Thompson G. R.* LDL apheresis // *Atherosclerosis.* – 2003. – Vol. 167. – P. 1–13.
 59. *Tsuchida H., Shigematsu H., Ishimaru S.* et al. Effect of low-density lipoprotein apheresis on patients with peripheral arterial disease. Peripheral Arterial Disease LDL Apheresis Multicenter Study (P-LAS) // *Int. Angiol.* – 2006. – Vol. 25, № 3. – P. 287–292.
 60. *Waters D., Higginson L., Gladstone P.* et al. Canadian coronary Atherosclerosis Intervention Trial // *Circulation.* – 1994. – Vol. 89. – P. 959–968.
 61. *Yokoyama S., Hayashi R., Satani M.* et al. Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolaemia // *Arteriosclerosis.* – 1985. – Vol. 5. – P. 613–622.

Поступила 23.01.2007