

31. Villegas, E. Chlamydomydia pneumoniae: from proteomics to arteriosclerosis / E. Villegas, A. Sorlózano, A. Camacho, J. Gutiérrez // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* — 2008. — Vol. 26, № 10. — P. 629–627.
32. World Health Statistics 2008 (Информация с сайта www.who.int).
33. Xu, Q. Infections, heat shock proteins, and atherosclerosis / Q. Xu // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2003. — Vol. 18, № 4. — P. 245–252.
34. Zielińska-Danch, W. Tobacco smoke exposure levels and lipide profile / W. Zielińska-Danch, J. Czogata, A. Sobczak et al. // *Przegl. Lek.* — 2008. — Vol. 65, № 10. — P. 500–504.

Поступила 19.01.2009

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.12-089-092.9:616.13-004.6

Новые медицинские технологии в сердечно-сосудистой хирургии. Лечение атеросклероза и его осложнений методом Н.Е.Л.Р.-афереза

*М. Б. Ярустовский**, *М. В. Абрамян*, *М. Г. Плющ*, *Н. Н. Самсонова*,
Е. И. Назарова, *О. С. Ступченко*

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

За последние годы в Российской Федерации значительно увеличилась распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а по уровню смертности от них страна находится на одном из первых мест в мире, что обуславливает необходимость внедрения и использования врачами современных технологий в кардиологии и кардиохирургии. Как известно, среди ССЗ ведущее место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозга, развитие которой обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных и церебральных артерий [9].

Лечение атеросклероза, лежащего в основе сердечно-сосудистых катастроф, является одной из приоритетных задач современной медицины [3, 4].

Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний достигается устранением факторов риска или причин развития заболевания, а также адекватной коррекцией нарушений липидного обмен

на (дислипидемии). Адекватное этиопатогенетическое лечение атеросклероза является, безусловно, первоначальной задачей врачей-кардиологов. Атеросклероз — это полиэтиологический процесс, в котором ведущая роль отведена нарушениям липидного обмена. В развитии атеросклеротического процесса в организме немаловажную роль играют такие факторы, как интенсивность синтеза и экскреции холестерина и его фракций, соотношение атерогенных и антиатерогенных субстанций. Это — повышение циркулирующих уровней холестерина и триглицеридов, увеличение атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеина (а) (Лп(а)), уменьшение антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В настоящее время считается, что риск развития атеросклероза связан даже не столько с уровнем холестерина в сыворотке крови, сколько с количеством атерогенных частиц,

* E-mail: mbyar@yandex.ru

циркулирующих в крови. Так, важно измерение уровней апопротеинов (Апо) А-I и В в сыворотке крови, а также их соотношение (Апо А-I/Апо-В > 1,1), что дает более точную информацию о содержании молекул липопротеидов.

В то же время фактором, способствующим атеросклерозу, является синдром гипервязкости (гиперфибриногенемия), увеличение уровня гомоцистеина. Немаловажное значение имеют воспаление, коагулопатии, нарушения тромбогенеза и, как следствие, изменение реологических характеристик крови. Вовремя начатая коррекция нарушений липидного обмена способствует существенному замедлению прогрессирования, а иногда и регрессу ангиосклероза. На самом деле лечение сердечно-сосудистых катастроф и их последствий обходится в несколько раз дороже стоимости их первичной и вторичной профилактики.

Последствия и осложнения атеросклеротического процесса корригируются хирургическими методами. Выполняются операции шунтирования сосудов различных бассейнов (коронарного, мозгового, феморального и т. д.). В последние годы достигнут значительный прогресс в эндоваскулярном лечении атеросклероза и его последствий с применением баллонной ангиопластики и стентирования, в том числе при многососудистом и мультифокальном поражении [68]. Однако применение и хирургического, и эндоваскулярного лечения последствий атеросклероза, к сожалению, не приводит к полному излечению больного и в недостаточной степени улучшает прогноз заболевания. В связи с сохраняющимся влиянием этиологических факторов (факторов риска) нельзя исключить развития рестенозов после стентирования, стеноза и тромбоза шунтов, и причиной всему является прогрессирование атеросклеротического процесса [22]. Таким образом, проблема возврата клинических проявлений нарушений кровообращения (в частности, стенокардии

и другие сердечно-сосудистые события) не теряет своей актуальности ввиду дальнейшего прогрессирования патологического процесса. Множественность поражения артерий указывает на агрессивное течение атеросклероза. Так, в большинстве случаев (43%) причиной возврата стенокардии после успешно выполненного коронарного стентирования у пациентов с множественным поражением сосудов сердца является именно прогрессирование атеросклероза [5]. Приблизительно у 10% больных, перенесших операцию коронарного шунтирования, происходит окклюзия венозных аортокоронарных шунтов в течение 2 мес после операции и еще у 10% – в течение первого года после операции [21]. Это заставляет искать новые подходы к профилактике и лечению атеросклероза как системного заболевания.

Следовательно, одной из первоочередных задач в комплексном лечении атеросклероза должно быть обеспечение стабилизации и дальнейшей регрессии атеросклеротического процесса в сосудистой стенке.

Первые дискуссии о необходимости медикаментозного снижения повышенного холестерина появились в печати в середине прошлого века в Великобритании [37].

На современном этапе развития медицины имеется широкий выбор консервативной терапии дислипидемий, которая на начальном этапе включает немедикаментозные мероприятия по профилактике атеросклероза, после чего следует назначение гиполипидемических препаратов. Согласно общепринятой методике, первый этап терапии нарушений липидного обмена – немедикаментозная терапия, предусматривающая подбор диеты с целью ограничения поступления в организм экзогенных атерогенных субстанций, коррекцию массы тела, повышение физической активности, прекращение курения [2, 8]. Основные требования липидонормализующей диеты – снижение потребления жира, повышение отношения полиненасыщенных жиров к насыщенным (более 1,5),

увеличение потребления растворимых волокон, витаминов. В начале 1980-х гг. были опубликованы сенсационные данные норвежского исследования по первичной профилактике ИБС у мужчин (Oslo Study), в котором соблюдение гиполипидемической диеты и отказ от курения в течение 5 лет способствовал и снижению риска инфарктов миокарда на 45% [26].

Вторым этапом терапии является медикаментозное лечение, зависящее от типа гиперлипидемии. Впервые в мире регрессия атеросклероза в периферических артериях у человека была получена скандинавскими учеными в 1967 г. на фоне лечения высокими дозами никотиновой кислоты [42]. Эффект медикаментозной терапии впервые был оценен ангиографически американскими кардиологами D. Blankenhorn и M. Sanmarco [15, 16].

Основными группами гиполипидемических препаратов являются статины и фибраты, а также в дополнение к ним применяются секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота, пробукол, ненасыщенные жирные кислоты. С целью подавления перекисного окисления атерогенных апо-В-содержащих липопротеидов используются также антиоксидантные препараты. Для активации выведения холестерина и желчных кислот через желудочно-кишечный тракт нашли применение ионообменные смолы и неспецифические энтеросорбенты. Нередко дополнительно назначаются эссенциальные фосфолипиды в качестве стабилизаторов мембран печеночных клеток, а также с целью нормализации соотношения липопротеинов высокой и низкой плотности [2, 29].

Для лечения больных со стойкой дислипидемией применяются также хирургические методы интенсивного снижения уровня холестерина ЛПНП. Это операции частичного илеошунтирования и портокавального анастомоза, трансплантация печени. Однако к этим методам лечения сейчас прибегают крайне редко из-за тяжести операций и выраженных побочных

эффектов [2, 6]. В настоящее время ведутся исследования (экспериментальные) в области генной инженерии с целью выявления новых методов лечения гиперхолестеринемии.

Прогрессирование атеросклеротического процесса и развитие осложнений предполагает проведение постоянной гиполипидемической терапии. G. R. Thompson (1989 г.), изучая вопросы коррекции нарушений липидного обмена, в практических целях выделил две группы лечебных методик [64]. Первая — консервативное (медикаментозное) лечение гиперлипидемий — включала моно- и комбинированное медикаментозное лечение, а также заместительную гормональную терапию у женщин. Методы радикальной терапии рефрактерных дислипидемий, объединенные во вторую группу, подразумевали более агрессивный подход — экстракорпоральное очищение крови от атерогенных липидов, хирургическое лечение и генную заместительную терапию. В этих случаях для достижения оптимальных параметров липидного спектра пациента более интенсивная коррекция нарушений липидного обмена, в частности проведение экстракорпоральной терапии — плазмафереза, позволяет с большей уверенностью рассчитывать на успех дальнейшей патогенетической терапии [7, 61, 66].

Первое успешное использование плазмафереза для лечения тяжелой гиперхолестеринемии было описано в 1975 г. G. R. Thompson [66]. Ученый доказал возможность регрессии атеросклероза коронарных артерий при агрессивном снижении липидов процедурами плазмафереза у больных с наследственной гиперхолестеринемией [61]. Будучи сторонником этого метода, G. R. Thompson показал возможность существенного снижения холестерина (на 65–70%) и удаления 5–10 г холестерина за каждую процедуру, улучшение клинического состояния и рассасывания ксантом. Клиническая польза при снижении холестерина ЛПНП по принципу

«чем ниже, тем лучше» была неоднократно подтверждена в серии ангиографических или «регрессионных» исследований в период с середины 1980-х до конца 1990-х гг. [16, 69]. Ретроспективный анализ результатов этих исследований показал, что, несмотря на незначительное увеличение среднего диаметра стеноза в коронарных артериях на сотые доли миллиметра, снижение количества серьезных сердечно-сосудистых осложнений достигало 25–30% [62]. Известно, что процент снижения уровня холестерина ЛПНП является лучшим предиктором остановки/регрессии атеросклероза в коронарном русле, чем абсолютные уровни «плохого» холестерина. «Гипотетический» диапазон, при котором снижение ЛПНП имело анатомический и клинический эффекты для ЛПНП, – 25–45%. То есть чем больше процент снижения ЛПНП, тем больше шансов на анатомическую регрессию в коронарном русле [65].

Отличительной чертой экстракорпоральной терапии является быстрое и эффективное выведение из организма холестерина и его атерогенных фракций, а также изменение соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеинов в плазме крови. Обеспечить сдвиг между медленно и быстро обменивающимся пулом холестерина в сторону его выхода из атеросклеротических бляшек может только интенсивное и значительное по объему удаление его из организма. А методом выбора для выполнения этой задачи является экстракорпоральная терапия.

На сегодняшний день наиболее эффективной экстракорпоральной методикой лечения атеросклероза и его последствий является селективный плазмаферез – липаферез (от «lipid» – «липиды», «apheresis» – «удаление»). Это лечение может быть рассмотрено и в качестве метода активной профилактики атеросклеротических осложнений [1, 7, 35, 50, 63].

Одной из сравнительно молодых селективных методик является Н.Е.Л.Р.-аферез

(Heparin-induced Extracorporeal LDL Precipitation – гепарин-индуцированная липид-преципитация), широко используемый в медицинской практике с 1984 г. и разработанный на основании глубокого изучения механизмов развития атеросклероза [24, 34, 38]. Гепариновая преципитация липопротеидов Н.Е.Л.Р. выполняется на аппарате Plasmal Futura («В|Braun», Германия).

Н.Е.Л.Р.-терапия помимо коррекции гиперлипидемии регулирует параметры гемостаза, значительно улучшает реологические параметры крови – вязкость, агрегацию эритроцитов, оказывает благотворное действие на эндотелий сосудов, их вазомоторную функцию, повышает резистентность к окислению ЛПНП [17, 39, 47]. Применение Н.Е.Л.Р.-терапии связывают с весьма низким процентом (0,45–1%) вероятных осложнений. Некоторые авторы отдают предпочтение Н.Е.Л.Р.-терапии по сравнению с другими селективными аферезными методиками как более эффективной в удалении ЛПНП, Лп(а), фибриногена и С-реактивного белка одновременно, а также благодаря возможности сохранения длительной толерантности к действию факторов риска (табл. 1) [7, 38, 43, 53, 55].

Преципитация атерогенных липопротеидов и фибриногена плазмы происходит *on line* в кислой среде в присутствии высоких доз гепарина. Кровь проходит через плазмофильтр (площадь поверхности 0,3 м², скорость 60–80 мл/мин), разделяясь на клетки и плазму. Форменные элементы возвращаются пациенту, а плазма смешивается

Таблица 1

Эффективность Н.Е.Л.Р.-афереза в удалении липопротеидов

Автор, год	ЛПНП, %	Лп(а), %	ЛПВП, %
Коновалов Г. А., 2003	-74	-80	-13
Richter W. O., 1999	-59	-68	-17
Parhofer K. G., 2000	-67	-62	-15
Schuff-Werner P., 1997	-98	-90	0

вается с ацетатным буфером (рН = 4,85) и раствором гепарина (100 ЕД/мл) в режиме on line. Эта кислая смесь (рН = 5,12) плазмы с буфером и высокими дозами гепарина подается на преципитирующий фильтр со скоростью 15–25 мл/мин (25–30% от скорости кровотока), где 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 сниженной кислотности до нормальных значений (рН = 7,35–7,4) тут же проводится бикарбонатный диализ (скорость диализирующего раствора 70–100 мл/мин). После этого плазма возвращается пациенту вместе с форменными элементами [24]. При необходимости возможно проведение ультрафильтрации (до 600 мл за процедуру).

Объем обработанной плазмы за одну процедуру составляет 3000 мл, так как он лимитирован осаждающей способностью преципитирующего фильтра и степенью снижения фибриногена. Несмотря на это, по окончании процедуры Н.Е.Л.Р.-афереза по сравнению с другими селективными методиками отмечается наибольшее снижение уровня фибриногена плазмы [32, 33, 54]. Возрастание этого показателя после процедуры отмечается примерно к концу первой недели.

Липидкорректирующее действие Н.Е.Л.Р.-терапии, заключающееся в снижении уровня общего холестерина, ЛПНП, Лп(а), триглицеридов, фибриногена (50–65%) [14], приводит к улучшению реологических характеристик крови и микроциркуляции [7, 31] – основных аспектов патобиохимических нарушений при сосудистых катастрофах (табл. 1, 2). В основе положительного эффекта Н.Е.Л.Р.-терапии лежит снижение вязкости плазмы и эритроцитарной агрегации без уменьшения доставки кислорода [30]. При регулярном (программном) лечении с использованием этой методики

Таблица 2

Реологический эффект Н.Е.Л.Р.-афереза

Автор, год	Фибриноген, %	Вязкость плазмы, %
Коновалов Г. А., 2003	-72	-17
Schuff-Werner P., 1997	-65,2	-14,6

удаётся стабилизировать уровень почти всех атерогенных факторов и фибриногена. Клинически это проявляется снижением частоты и тяжести приступов стенокардии, увеличением толерантности к физической нагрузке, уменьшением одышки, увеличением напряжения кислорода в крови, уменьшением ретинопатии, улучшением слуха [54, 60]. При этом следует указать на отсутствие отрицательного влияния Н.Е.Л.Р.-афереза на уровень альбумина плазмы и иммуноглобулиновый спектр [54].

J. W. Park и соавт. (1998 г.) сообщают о благоприятных изменениях со стороны реологии и противосвертывающей системы в ответ на проведение Н.Е.Л.Р.-терапии. После процедуры наблюдается снижение ЛПНП и фибриногена более чем на 50%, что, в свою очередь, объясняет уменьшение вязкости плазмы на 15%, а увеличение текучести крови и снижение агрегации эритроцитов на 50% сопровождается повышением напряжения кислорода в мышцах на 20–30% [44].

J. Thiery и соавт. (1998 г.), основываясь на 10-летнем опыте использования программного селективного липафереза, наблюдали регресс развития атеросклероза коронарных сосудов, исходя из клинических данных, – снижение частоты приступов стенокардии и уменьшение показателя смертности пациентов от ИБС [59].

Хорошо известно, что атеросклероз – полиэтиологическое заболевание, и ведущая роль в атерогенезе отводится нарушениям липидного гомеостаза, в частности гиперхолестеринемии. Однако немаловажное значение имеют воспаление, коагулопатии, нарушения тромбогенеза и, как следствие, изменение реологических

характеристик крови. В связи с этим интересно влияние Н.Е.Л.Р.-афереза на провоспалительные и протромботические маркеры.

Некоторые исследователи обнаружили, что наряду с удалением атерогенных липидов, фибриногена, улучшением вязкости плазмы и микроциркуляции эффективность Н.Е.Л.Р.-терапии также обусловлена элиминацией провоспалительных субстанций и тканевых факторов роста. В процессе экстракорпоральной терапии отмечается значительное снижение (до 67%) С-реактивного белка, растворимых молекул сосудистой (sVCAM-1) и внутриклеточной (sICAM-1) адгезии, Р- и Е-селектина, липополисахаридного белкового комплекса, эндотелина-1, моноцитарного хемоаттрактивного белка-1 (MCP-1). Протромботические факторы, включая фибриноген, тканевый фактор, растворимые CD40 (sCD40L), и гомоцистеин могут быть уменьшены до 65% [48]. Одновременное снижение протромботических и провоспалительных факторов вместе с атерогенными липопротеидами (общий ХС, ЛПНП, Лп(а)) на 50–65% при проведении Н.Е.Л.Р.-терапии способствует улучшению эндотелиальной дисфункции и тем самым тормозит прогрессирование атеросклеротического повреждения и стабилизирует бляшку [41, 67]. Это объясняет улучшение выживаемости пациентов и после трансплантации сердца. Успех использования Н.Е.Л.Р.-терапии у пациентов после трансплантации сердца определяется, в первую очередь, снижением уровня ЛПНП, Лп(а), фибриногена, уменьшением перекисного окисления атерогенных липидов [45]. Кроме того, на основе как клинических, так и экспериментальных исследований, авторами было доказано улучшение эндотелиальной функции сосудов за счет удаления вазоконстрикторных субстанций [59]. Известно, что ЛПНП оказывают цитотоксический эффект на эндотелий посредством индукции и ингибирования клеточных

медиаторов. Снижение холестерина оказывает благотворное действие и на функцию эндотелия, в частности активируется выброс оксида азота, тем самым повышается способность артерий к ауторегуляции, улучшается вазомоторный тонус [56]. Таким образом, результаты многих исследований доказывают положительное влияние данного метода терапии на микроциркуляцию. С одной стороны, как было сказано выше, улучшаются реологические показатели крови, с другой – происходят благоприятные изменения в самой сосудистой стенке [57, 58].

На современном этапе развития медицины большое внимание уделяется определению роли и места Лп(а) в патогенезе атеросклероза. Он выделен в отдельный класс липопротеидов и считается значительным и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Его структура включает высокоатерогенный аполипопротеин В и аполипопротеин(а). Показывая структурную взаимосвязь двух атерогенных липопротеинов (ЛПНП и Лп(а)), Т. Demant и соавт. (2001 г.) пришли к выводу об их функциональной схожести, в частности атерогенности [23]. Лп(а), или, как их называют, «малые плотные» ЛПНП, обладают аналогичной способностью к окислению, кроме того, образуя комплексы с фибронектином и протеогликанами, поглощаются моноцитами, макрофагами, трансформируясь в «пенистые клетки». В то же время, будучи антагонистами плазминогена, Лп(а) способствуют тромбообразованию. А поскольку в исследованиях разных авторов доказано неблагоприятное влияние повышенных уровней Лп(а) на систему кровообращения, в частности увеличение риска развития инфаркта миокарда [27], тромбоза венозных шунтов после хирургической реваскуляризации миокарда [28], рестенозов после ТЛБАП и стентирования [25], нарушения мозгового кровообращения, то нормализация уровней Лп(а) в крови имеет важнейшее значение

в атерогенезе [46]. Однако некоторые исследователи отметили, что изолированная гиперЛп(а)емия не является самостоятельным независимым фактором риска развития ИБС. И лишь при наличии сопутствующей дислипидемии проявляется атерогенность Лп(а) [20].

Известно, что уровень Лп(а) в сыворотке крови (норма 0–30 мг/дл) не поддается терапии ни диетой, ни гиполипидемическими препаратами, то есть вопрос о возможном консервативном лечении гиперЛп(а)емии остается открытым. На сегодняшний день для коррекции гиперЛп(а)емии клиницисты располагают только возможностями экстракорпорального лечения. Среди всех методик селективного и полуселективного липафереза Н.Е.Л.Р.-аферез наиболее предпочтителен. За одну процедуру наблюдается удаление до 70% циркулирующего Лп(а) [7, 10], тем более что имеется возможность одновременного удаления и других атерогенных субстанций.

Учитывая, что пул синтеза холестерина составляет в среднем 14 дней, вполне оправданно требование проведения *программного* лечения Н.Е.Л.Р.-аферезом. Для программного лечения липаферезом характерен «эффект отмены» (в течение 2–3 недель). Это объясняет необходимость проведения селективного плазмафереза не реже 2–4 процедур в месяц в зависимости от тяжести дислипидемии. Существенное снижение атерогенных фракций липопротеидов, фибриногена и повышение концентрации ЛПВП на фоне проведения длительного курса липафереза позволяет добиться не только стабилизации роста и регрессии, но и замедления образования новых атеросклеротических поражений [18, 19, 55, 59]. Подобная тактика дает возможность снизить частоту рестенозов вплоть до 0% в группе больных, которым регулярно проводится липаферез, по сравнению с возникновением рестенозов в 30% случаев в группе без экстракорпоральной терапии [12]. Уже за первые

6 мес можно добиться снижения повышенного уровня ЛПНП на 30–35% от исходного [36] и значительного снижения С-реактивного белка [30, 41].

Селективный липаферез может рассматриваться как метод эффективной профилактики возникновения повторных атеросклеротических поражений в коронарных артериях и шунтах у больных с нарушениями липидного обмена, перенесших операции ревазуляризации миокарда и других бассейнов [13, 33, 40, 49, 53, 60]. Длительное лечение с применением методов селективного липафереза хорошо переносится больными и не вызывает серьезных осложнений.

Ранняя окклюзия шунтов после аорто- и маммарно-коронарного шунтирования (АКШ, МКШ) — одно из часто встречаемых осложнений хирургической ревазуляризации миокарда (5–15% случаев). Фибриноген как субстрат для тромбообразования играет большую роль в первичном и вторичном гемостазе. Известно, что само операционное вмешательство (стресс) запускает острофазную реакцию и активирует свертывающую систему. Это приводит к повышению уровня фибриногена уже в раннем послеоперационном периоде, что ухудшает гемореологические характеристики и активизирует тромбообразование. Некоторые исследователи ангиографически подтвердили положительные результаты использования Н.Е.Л.Р.-терапии у пациентов после шунтирования сосудов сердца, что послужило основанием рекомендовать рутинное применение липафереза в сердечно-сосудистой хирургии, а также после трансплантации сердца [19, 30, 40].

F. J. Blessing и соавт. (2005 г.) сообщают об успешном использовании Н.Е.Л.Р.-терапии в комплексе с хирургическим лечением окклюзий периферических артерий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом [18]. Результаты своих исследований авторы подтверждают как клиническими, так и ангиографическими данными.

Эффективное удаление циркулирующих атерогенных липопротеинов, фибриногена и С-реактивного белка (провоспалительных и прокоагуляционных факторов) позволило избежать повторных операций по шунтированию артерий (подвздошно-бедренных, бедренно-подколенных) и ампутаций нижних конечностей.

Собственный опыт использования Н.Е.Л.Р.-терапии при коррекции дислипидемии у пациентов с мультифокальным атеросклерозом

За 2005–2009 гг. в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН 13 пациентам с различными нарушениями липидного обмена были проведены более 80 процедур Н.Е.Л.Р.-афереза [7]. Ведущим звеном в диагнозе каждого больного был мультифокальный атеросклероз. Шесть пациентов поступили на лечение после процедур реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование, транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование коронарных сосудов). Остальные находятся под наблюдением кардиологов.

Показаниями к проведению процедуры Н.Е.Л.Р.-терапии были:

1) выраженные нарушения липидного обмена:

- гиперхолестеринемия ($>6,5$ ммоль/л, ХС ЛПНП $>4,0$ ммоль/л),
- гипертриглицеридемия ($>2,5$ ммоль/л),
- высокий индекс атерогенности ($>5,5$),
- гиперЛп(а)емия (>60 мг/дл);

2) синдром гипервязкости:

- вязкость плазмы $>2,0$ мПа·с,
- гиперфибриногенемия >450 мг/дл.

Подключение экстракорпорального контура осуществлялось посредством пункции периферической (локтевой) вены катетерами или фистульными иглами 16–17 G. Скорость насоса крови поддерживалась в пределах 70–90 мл/мин, скорость плазменного насоса – 25–33% от скорости насоса крови (разница PV и PPL на аппарате не превышала 5). Фильтрация за процедуру – 250–300 мл. Антикоагуля-

ция кровяной части контура проводилась гепарином в дозе 10–15 ЕД/кг/ч (для поддержания активированного времени свертывания в пределах 180–210 с). Никаких осложнений при проведении процедур нами отмечено не было.

В процессе программного лечения проводилось наблюдение за клиническим состоянием пациента, динамикой показателей коагулограммы, биохимических показателей, в частности липидного спектра.

К сожалению, большинству пациентов не удалось провести программное лечение, во-первых, из-за того, что многие из них являлись жителями отдаленных от Москвы регионов России, во-вторых, себестоимость процедуры пока остается достаточно высокой, что также создает определенные трудности для проведения регулярной терапии – программного лечения. Однако двое больных наблюдаются и получают программное экстракорпоральное лечение в течение 49 и 31 мес соответственно.

Клинический пример 1. Пациент 3., 57 лет, поступил с диагнозом мультифокальный атеросклероз, ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, стенокардия напряжения II ФК, состояние после ТЛБАП и стентирования ПМЖВ (п/3 и с/3), ВТК, ПКА (от 2003 г.), артериальная гипертензия. С февраля 2005 г. по настоящее время находится на программном селективном липаферезе – Н.Е.Л.Р.-терапии (49 мес).

До начала липидкорректирующей терапии были жалобы на часто возникающие приступы стенокардии, не связанные с физической нагрузкой, но провоцируемые нервно-эмоциональным напряжением. Отмечались частые гипертонические кризы – периодически артериальное давление повышалось до 190–195/90–110 мм рт. ст., несмотря на проводимую терапию. Пациент отмечал быструю утомляемость, общую слабость, сонливость, постоянное ощущение тяжести в голове.

Биохимический анализ крови: холестерин общий (ХСО) – 5,35 ммоль/л,

ХС ЛПНП – 4,4 ммоль/л, ХС ЛПВП – 0,8 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 1,4 ммоль/л, Лп(а) – 185 мг/дл, фибриноген – 990 мг/дл. Индекс атерогенности – 5,7. Учитывая высокий риск рестенозов, возник вопрос о необходимости интенсивной коррекции повышенных уровней общего холестерина и Лп(а), а также гиперфибриногемии для длительного сохранения эффекта реваскуляризации миокарда.

ЭхоКГ: атероматоз аорты и аортального клапана без нарушения функции клапанного аппарата. **УЗИ** брахецефальных сосудов и сосудов нижних конечностей: стеноз до 45% и извитость правой позвоночной артерии, стеноз в области бифуркации до 50% общей сонной артерии справа (тубулярная гладкая бляшка), миоинтимальные утолщения в области бифуркации общей сонной артерии слева. Патологии сосудов нижних конечностей обнаружено не было. **МРТ** коронарных артерий: КТ-признаки кальциноза коронарных артерий (Score 356, при возрастной норме 12–24). **Селективная коронарография** (2003 г.): ПМЖВ – стеноз в с/3 80%, ДВ – стеноз в п/3 60%, ВТК 1 – стеноз в п/3 50%, ВТК 2 – стеноз в п/3 70%, ПКА –

стеноз в д/3 65%. В 2003 г. проведено стентирование ПМЖВ (п/3 и с/3), ВТК, ПКА.

В феврале 2005 г. пациенту было предложено включить в комплекс лечения Н.Е.Л.Р.-терапию. До начала экстракорпорального лечения проводимая консервативная терапия включала нитраты, β-блокаторы, аспирин, клопидогрель, ноотропные препараты. Гипохолестеринемических препаратов и Са-блокаторов пациент не получал.

В процессе каждой процедуры отмечалось снижение уровней общего ХС, ХС ЛПНП на 50–65% и в межпроцедурный период не наблюдалось резкого возрастания уровня холестерина. Также за время процедуры происходило уменьшение уровня ЛПВП в пределах 10–15%. Однако на протяжении всего периода лечения селективным липаферезом нами была отмечена положительная динамика антиатеросклеротического ЛПВП, уровень которого постепенно возрастал (рис. 1). Эта положительная динамика нашла отражение в показателе индекса атерогенности (рис. 2).

Хотя по показателям отмечалось незначительное снижение уровня ЛПВП за процедуру, при анализе на денситограммах электрофореза липопротеидов отчетливо

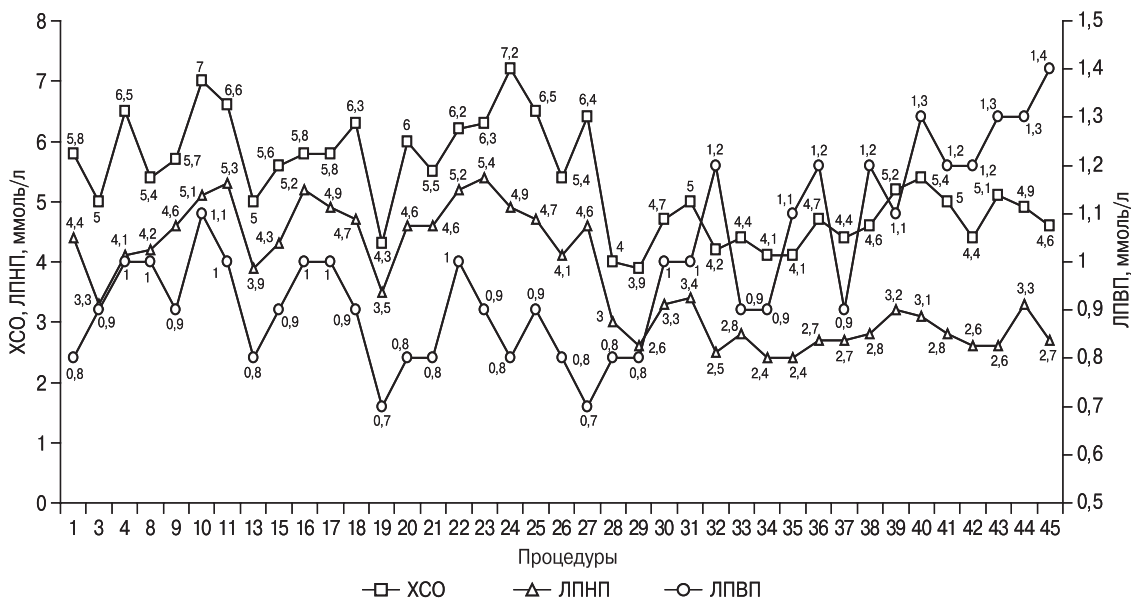


Рис. 1. Динамика показателей липидемии при проведении Н.Е.Л.Р.-афереза (клинический пример 1)

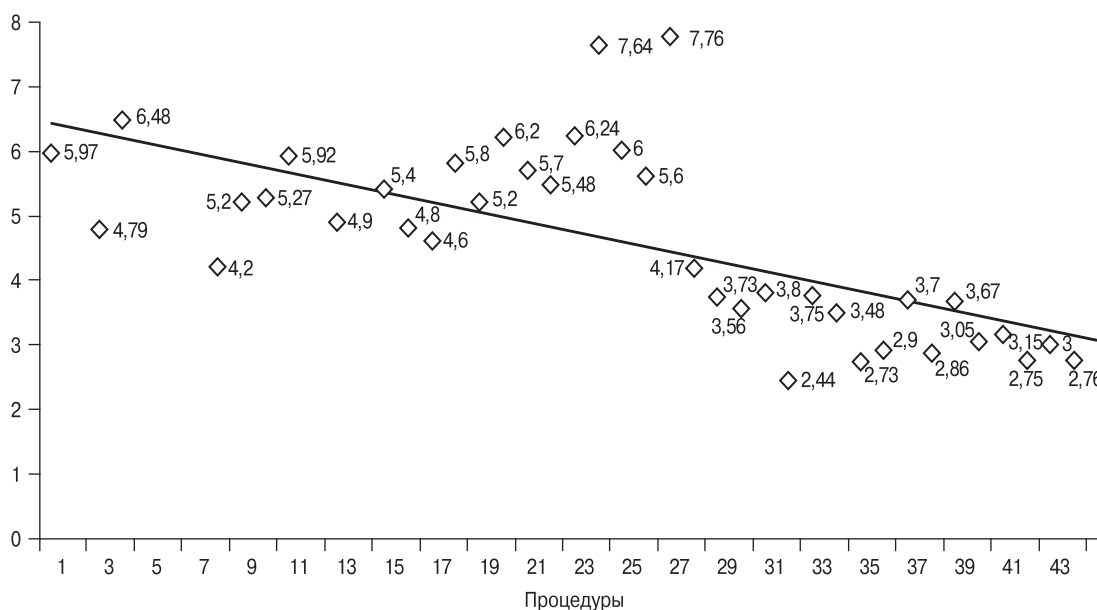


Рис. 2. Динамика индекса атерогенности при проведении Н.Е.Л.Р.-терапии (клинический пример 1)

видно возрастание после процедуры α -фракции липопротеидов, соответствующей ЛПВП, и снижение β -фракции, соответствующей ЛПНП (рис. 3). Помимо вышеперечисленных параметров в оценке эффективности процедуры липафереза доказательным является соотношение Апо А-I/Апо-В. При оценке динамики этого показателя нами был обнаружен его рост более чем в 2 раза к завершению процедуры (рис. 4).

Существенное снижение уровня атерогенного Лп(а) было важно для данного пациента с исходной гиперЛп(а)емией (рис. 5). До начала Н.Е.Л.Р.-терапии этот показатель был очень высоким (185 мг/дл). В процессе программного лечения предпроцедурный уровень поддерживается в пределах 100–130 мг/дл. За время процедуры снижение Лп(а) составляет 65–75%.

До начала терапии у пациента наблюдался очень высокий уровень фибриногена крови – 990 мг/дл. После первой же процедуры этот показатель был снижен до 420 мг/дл. Дальнейшее лечение сопровождалось постепенным снижением уровня фибриногена и выходом на «плато»

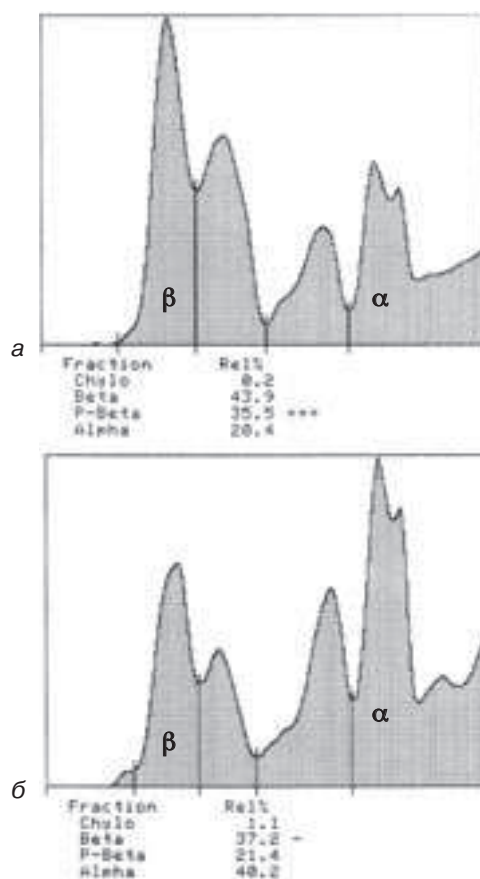


Рис. 3. Денситограммы до (а) и после (б) процедуры Н.Е.Л.Р.-афереза (клинический пример 1)

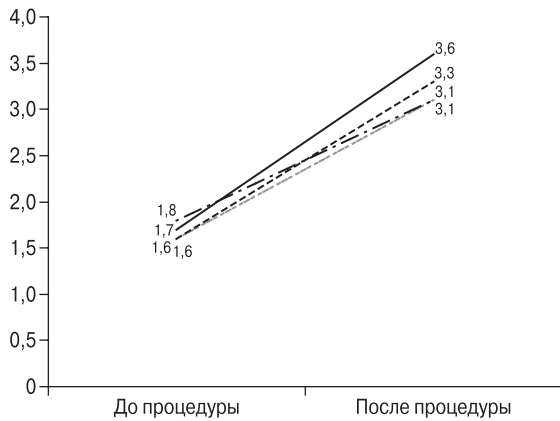


Рис. 4. Динамика соотношения Апо А-I/Апо-В на фоне лечения Н.Е.Л.Р.-аферезом (в норме больше 1,1) (клинический пример 1)

нормальных или умеренно повышенных значений на допроцедурном этапе (рис. 6).

Одним из положительных эффектов процедур Н.Е.Л.Р.-афереза является уменьшение вязкости плазмы и крови при разных скоростях сдвига (табл. 3).

За исследуемый период у данного пациента резко сократилось количество приступов стенокардии вплоть до полного их исчезновения. Проведенный нагрузочный тест на беговой дорожке показал повышение толерантности к физической на-

грузке. Порог толерантности – 3-я ступень по Брюсу (1 мин 33 с). Ишемических изменений на ЭКГ не было отмечено. Проба отрицательная. Признаков коронарной недостаточности нет. УЗИ брахиоцефальных сосудов и сосудов нижних конечностей в динамике не показало существенных изменений за период лечения.

Артериальное давление пациента стабильно поддерживается в пределах нормальных границ 120–130/75–85 мм рт. ст. За время программного лечения лишь дважды были зафиксированы подъемы артериального давления (до 160/95 мм рт. ст.).

Субъективно пациент отмечает существенное улучшение самочувствия, повышение работоспособности, отсутствие сонливости. Приступов стенокардии нет.

Проводимая консервативная терапия включает: β-блокатор (конкор в дозе 2,5 мг/сут), кавинтон, аспирин (100 мг/сут), трентал (400 мг/сут).

На начальном этапе экстракорпорального лечения процедуры проводились с промежутком в 2 недели. Впоследствии промежуток между процедурами поддерживался в пределах 3–4 недель. Спустя 2 года после начала программного лечения

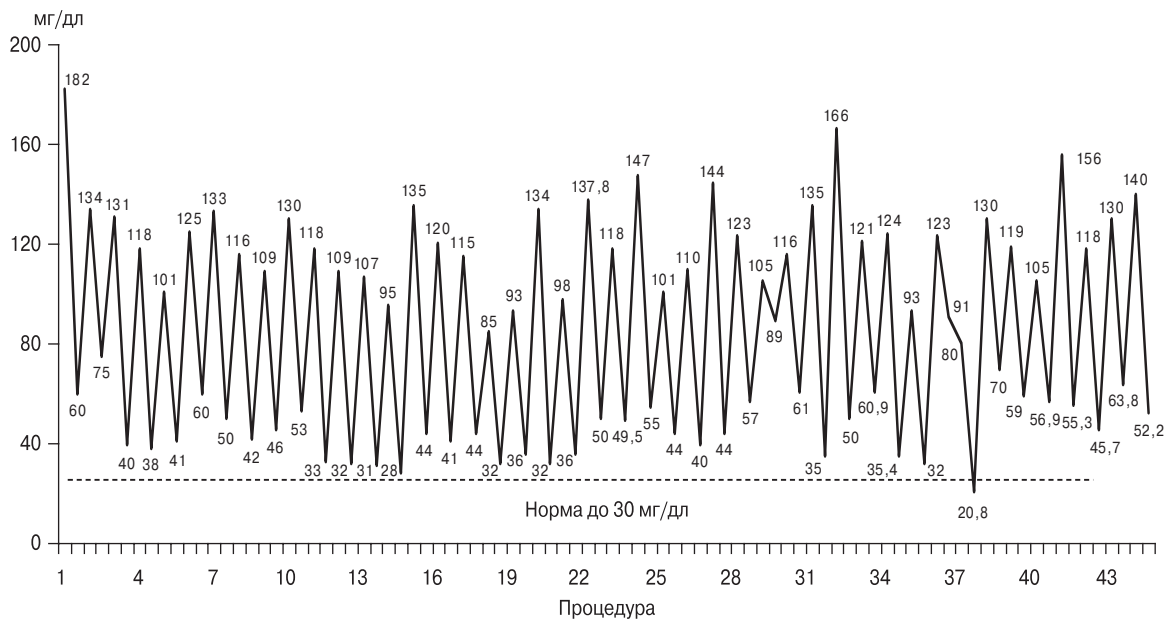


Рис. 5. Динамика липопротеина (а) при проведении Н.Е.Л.Р.-терапии (клинический пример 1)

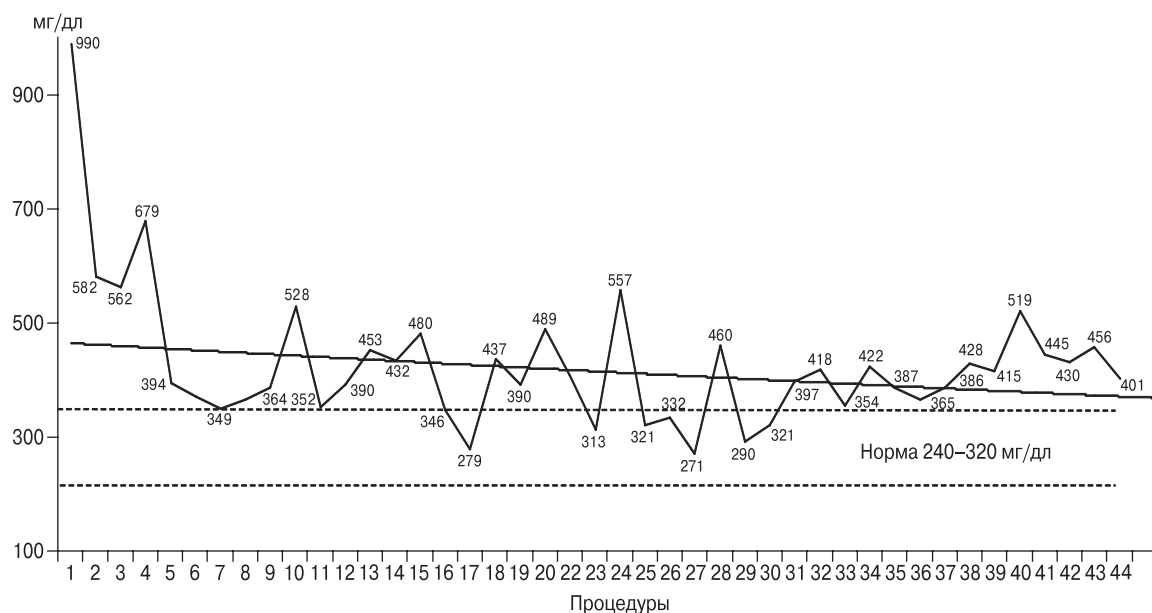


Рис. 6. Динамика уровня фибриногена при проведении Н.Е.Л.Р.-терапии (клинический пример 1)

Таблица 3

Динамика показателей вязкости плазмы и крови при разных скоростях сдвига при проведении Н.Е.Л.Р.-терапии (клинический пример 1)

Показатель	До процедуры, мПа × с (n = 4)	После процедуры, мПа × с (n = 4)	p
Вязкость крови 200 с ⁻¹ (N = 5,0 мПа × с)	6,42 ± 1,21	5,02 ± 0,45	0,095
Вязкость крови 100 с ⁻¹ (N = 5,5 мПа × с)	7,02 ± 1,72	5,27 ± 0,41	0,133
Вязкость крови 20 с ⁻¹ (N = 7,0 мПа × с)	8,75 ± 2,44	7,07 ± 0,42	0,264
Вязкость плазмы 100 с ⁻¹ (N = 1,7 мПа × с)	3,62 ± 2,86	1,72 ± 0,05	0,319

Н.Е.Л.Р.-аферезом было добавлено 5 мг крестора, промежуток между процедурами увеличен до 5 недель.

Клинический пример 2. Пациент И., 43 лет, поступил с диагнозом мультифокальный атеросклероз, ИБС, постинфарктный кардиосклероз (1998, 2005 гг.), стенокардия напряжения III ФК, аневризма левого желудочка, многососудистое поражение коронарных артерий, ишемическая кардиопатия, НК II–III ФК по NYHA, дислипидемия IIa (по Фридериксону).

В НЦССХ пациент поступил с жалобами на периодически возникающие приступы стенокардии, связанные с физической нагрузкой и сменой температуры и сопровождающиеся одышкой, слабостью, потливостью, снижением артериального давления. Пациент отмечал также одышку

в покое и быструю утомляемость. В анамнезе имеются два перенесенных трансмуральных инфаркта миокарда (1998 и 2005 гг.), осложненных возвратом стенокардии и недостаточностью кровообращения. Артериальное давление поддерживалось в пределах 85–90/60–65 мм рт. ст., пульс слабого наполнения.

В связи с тяжелым многососудистым поражением коронарных артерий (диффузные дистальные стенозы) и низкой сократительной способностью миокарда ЛЖ в проведении хирургического лечения пациенту было отказано.

Биохимический анализ крови: ХСО – 10,72 ммоль/л, ХС ЛПНП – 9,91 ммоль/л, ХС ЛПВП – 0,8 ммоль/л, ТГ – 0,81 ммоль/л, Лп(а) – 32,1 мг/дл, индекс атерогенности – 12,4. Степень агрегации тромбоцитов – 49%,

фибриноген — 479 мг/дл, АЧТВ — 28,5, РФМК — 21.

На ЭКГ: признаки рубцовых изменений по задней стенке (QS в aVF и III отведениях). Отсутствие нарастания зубцов в грудных отведениях с V₁–V₄. Мономорфная желудочковая экстрасистолия. ЭхоКГ: гипо- и акинез задней стенки левого желудочка. Гипокинез межжелудочковой перегородки. Дилатация левых камер сердца. ФВ — 30%. Недостаточность митрального клапана (вероятно, вследствие митрально-папиллярной дисфункции). УЗИ сосудов: стеноз до 25% и извитость («непрямолинейность») правой позвоночной артерии, тубулярный стеноз общей сонной артерии справа 20–25% и слева (тубулярная гладкая бляшка) — 45%, а также стенозы в области бифуркации общей сонной артерии с обеих сторон до 30–35%. Поверхностное ЭКГ-картирование (ВЭМ): средний порог толерантности к физической нагрузке. Обширная область с признаками очагового изменения миокарда ЛЖ и МЖП. Признаки задневерхушечной-заднедиафрагмальной аневризмы. Обширная область нарушения реполяризации — ЗМЖВ и задняя стенка ЛЖ. Ишемия по боковой стенке. Желудочковые экстрасистолы из заднесептальной области. Проба положительная (50–75 Вт). Сцинтиграфия миокарда: ишемия миокарда и мелкоочаговые изменения с жизнеспособным миокардом в области верхушки и базальных отделов задней стенки ЛЖ. Селективная коронарография: кальциноз ствола левой коронарной артерии с переходом на ПМЖВ. ПМЖВ — окклюзия п/3; ДВ — стеноз п/3 75%, ОВ — стеноз на границе п/3 и с/3 85%, далее пролонгированный стеноз в д/3 с максимальной степенью сужения до 90%. ВТК — стеноз в с/3 75%, ПКА — стеноз п/3 85%, далее артерия окклюзирована, Д/3 ПКА и ЗМЖВ заполняются по межсистемным коллатералям из системы ЛКА. Правый тип кровоснабжения.

С сентября 2006 г. по настоящее время (31 мес) в комплекс консервативной тера-

пии атеросклероза и его осложнений была включена экстракорпоральная терапия, учитывая выраженные нарушения липидного обмена, не поддающиеся медикаментозной коррекции, и их наследственный анамнез (гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии Па по Фридериксону). С этой целью из процедур селективного липафереза был выбран метод Н.Е.Л.Р.-терапии и рекомендовано его программное проведение.

Консервативная терапия на момент начала экстракорпоральной терапии включала: нитраты, α и β -блокатор (дилатренд), аспирин, диуретики, ингибиторы АПФ, статины (аторвастатин 20 мг).

При динамическом наблюдении за биохимическими параметрами отмечается тенденция к положительной динамике в показателях атерогенного и антиатерогенного спектра (липиды — общий ХС, ХС ЛПНП, апопротеина В, увеличение ХС ЛПВП, снижение индекса атерогенности), улучшение реологии (снижение фибриногена, вязкости крови и плазмы) (табл. 4 и рис. 7, 8, 9). По аналогии с клиническим примером 1 в данном случае снижение уровня ЛПНП за процедуру находилось в пределах 60–70%, а также наблюдалось уменьшение концентрации ЛПВП — в пределах 15%. Однако на денситограмме электрофореза липопротеидов отчетливо видно возрастание α -фракции липидов и снижение β -фракции (рис. 10), что находит подтверждение и в увеличении соотношения Апо А-I/Апо-В (рис. 11) после окончания процедуры.

При анализе данных объективного исследования ЭхоКГ отмечена незначительная положительная динамика. При обследовании диагностировано увеличение ФВЛЖ с 30% (сентябрь 2006 г.) до 35–37% (июль 2008 г.). Суточный мониторинг ЭКГ не выявил эпизодов ишемического характера (снижение ST), отмечено уменьшение количества желудочковых экстрасистол.

За период терапии селективным липаферезом пациент субъективно отмечает улучшение самочувствия, отсутствие

Таблица 4

Динамика показателей вязкости плазмы и крови при разных скоростях сдвига при проведении Н.Е.Л.Р.-терапии (клинический пример 2)

Показатель	До процедуры, мПа × с (n=9)	После процедуры, мПа × с (n=9)	p
Вязкость крови 200 с ⁻¹ (N=5,0 мПа × с)	6,45 ± 0,88	5,52 ± 0,88	0,039
Вязкость крови 100 с ⁻¹ (N=5,5 мПа × с)	7,07 ± 0,98	5,83 ± 0,92	0,014
Вязкость крови 20 с ⁻¹ (N=7,0 мПа × с)	9,21 ± 1,89	7,77 ± 1,34	0,09
Вязкость плазмы 100 с ⁻¹ (N=1,7 мПа × с)	2,36 ± 0,68	1,61 ± 0,34	0,045

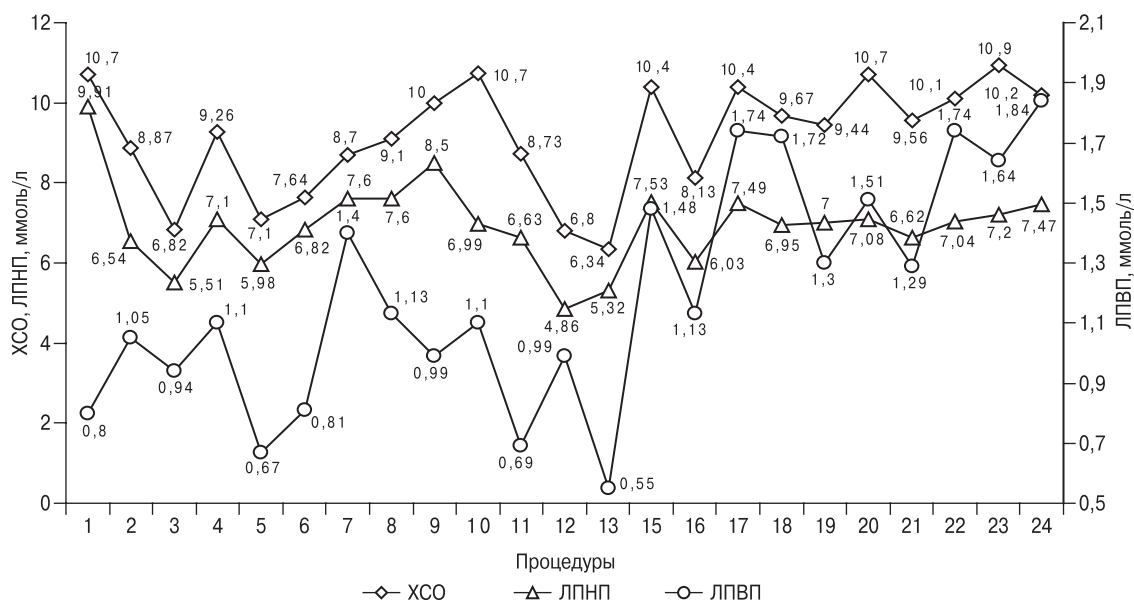


Рис. 7. Динамика биохимических показателей при проведении Н.Е.Л.Р.-афереза (клинический пример 2)

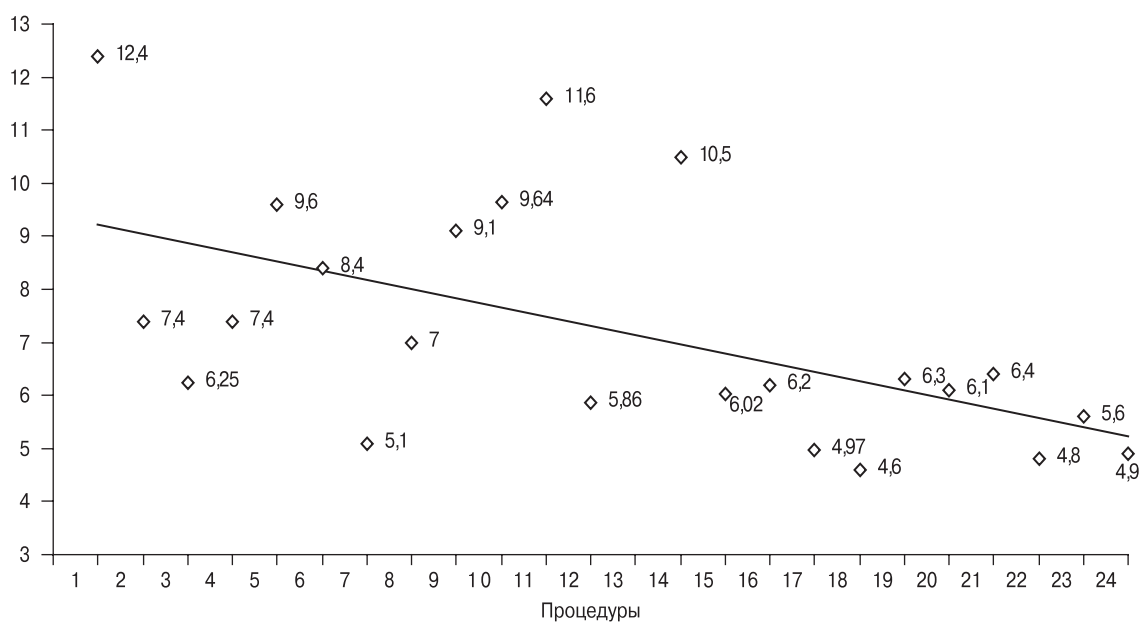


Рис. 8. Динамика индекса атерогенности при проведении Н.Е.Л.Р.-терапии (клинический пример 2)

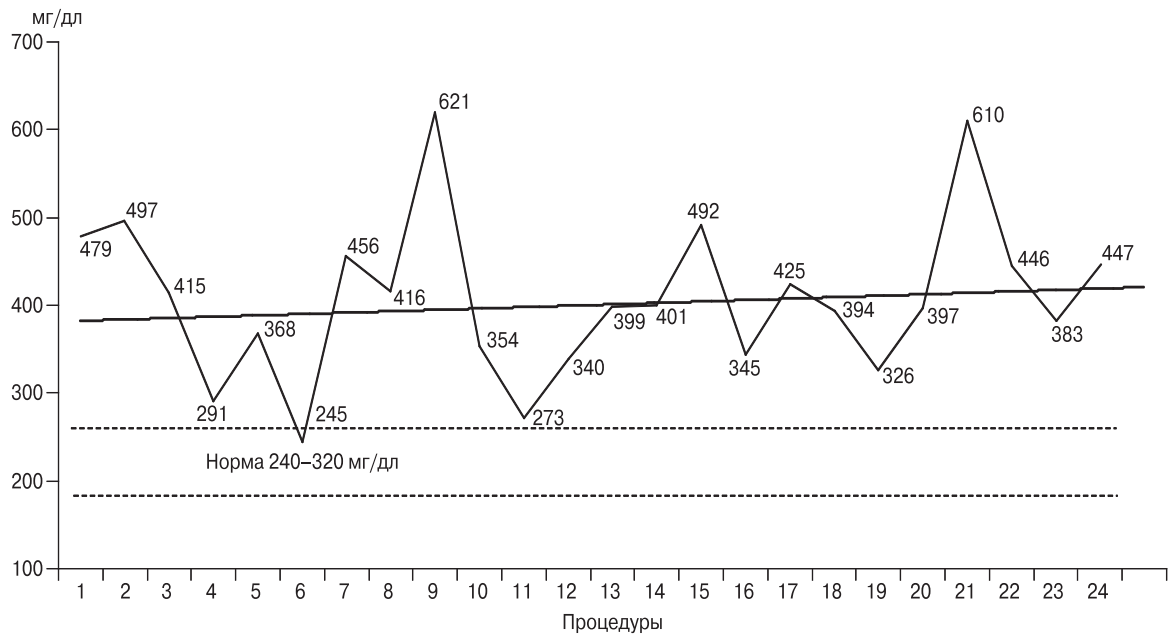


Рис. 9. Динамика уровня фибриногена при проведении Н.Е.Л.Р-терапии (клинический пример 2)

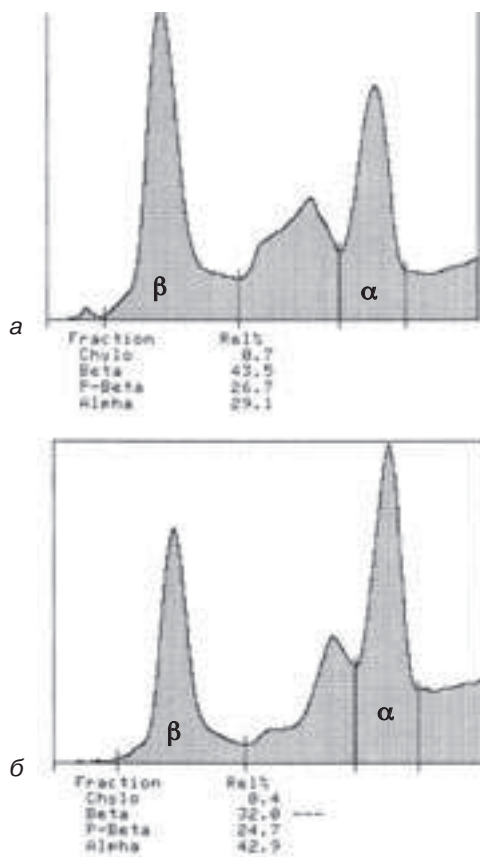


Рис. 10. Денситограммы до (а) и после (б) процедуры Н.Е.Л.Р-афереза (клинический пример 2)

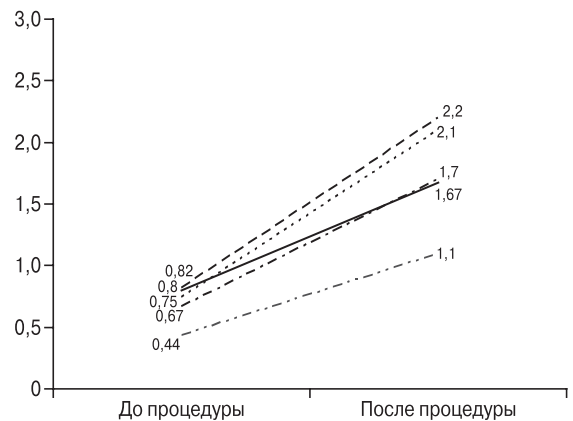


Рис. 11. Динамика соотношения Apo A-I/Apo-B на фоне лечения Н.Е.Л.Р-аферезом (в норме больше 1,1) (клинический пример 2)

выраженной слабости и вялости, повышение активности и толерантности к физической нагрузке, отсутствие одышки. Артериальное давление поддерживается в пределах 100–110/60–70 мм рт. ст.

В комплексе проводимой медикаментозной терапии сохраняются нитраты, антикоагулянты, α - и β -блокатор (дилатренд), диуретики, ингибиторы АПФ. В связи с возрастанием уровня печеночных ферментов, а также учитывая возможности

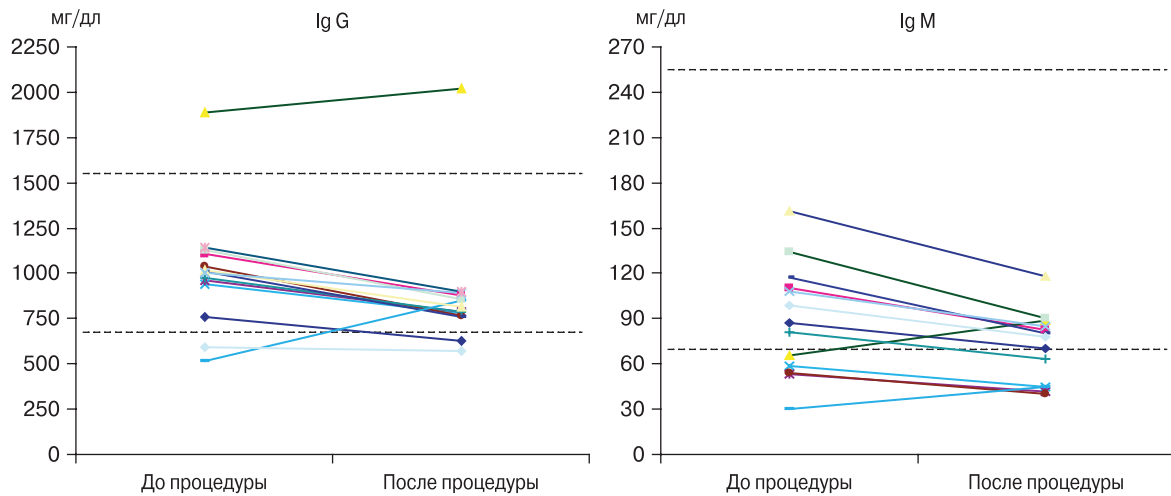


Рис. 12. Динамика иммуноглобулинов при проведении Н.Е.Л.Р.-терапии. Пунктиром отмечены границы физиологической нормы

экстракорпоральной коррекции липидных нарушений, доза статинов была уменьшена вдвое (квестор 10 мг). На данный момент процедуры селективного липафереза проводятся с интервалом 4–5 недель.

Принимая во внимание положительные изменения в процессе всего периода лечения, продолжается программное лечение Н.Е.Л.Р.-аферезом, как одним из методов коррекции биохимических и реологических показателей крови, в комплексе общей терапии.

Таким образом, Н.Е.Л.Р.-терапия, по нашим наблюдениям, характеризуется:

- высокой эффективностью удаления атерогенных липопротеинов, фибриногена и других компонентов, что сопровождается улучшением реологических характеристик крови;
- повышением уровня липопротеинов высокой плотности;
- клиническим улучшением – снижением частоты приступов стенокардии вплоть до полного их исчезновения.

Следует отметить, что при проведении нами экстракорпоральной терапии не было отмечено никаких осложнений. Обращает на себя внимание хорошая переносимость пациентами данного метода терапии. При проведении селективного липафереза не используются никакие

компоненты, стимулирующие иммунную активность, сохраняются все необходимые организму компоненты: белки, ферменты, гормоны, витамины, иммуноглобулины. Проведенный нами анализ иммунного статуса показал отсутствие сдвигов в иммунном гомеостазе пациентов (снижение IgG и IgM на 10–15% достоверно) до и после процедуры (рис. 12).

Известно, что при контакте с чужеродным материалом экстракорпорального контура происходит активация гранулоцитов, приводящая к генерации свободных радикалов и выбросу медиаторов воспаления [47, 51]. Биодоступность нашей процедуры липафереза была подтверждена отсутствием роста медиаторов воспаления (ИЛ-1b, TNF- α , ИЛ-6), несмотря на большую площадь поверхности различных фильтров и сорбентов (рис. 13).

Протокол проведения Н.Е.Л.Р.-терапии должен быть определен в индивидуальном порядке в зависимости от клинического состояния, степени и особенностей нарушений липидного обмена, изменений в свертывающей системе крови и вязкости, с учетом параллельно проводимой медикаментозной терапии.

Для поддержания и сохранения эффективности лечение атеросклероза должно быть длительным и программным.

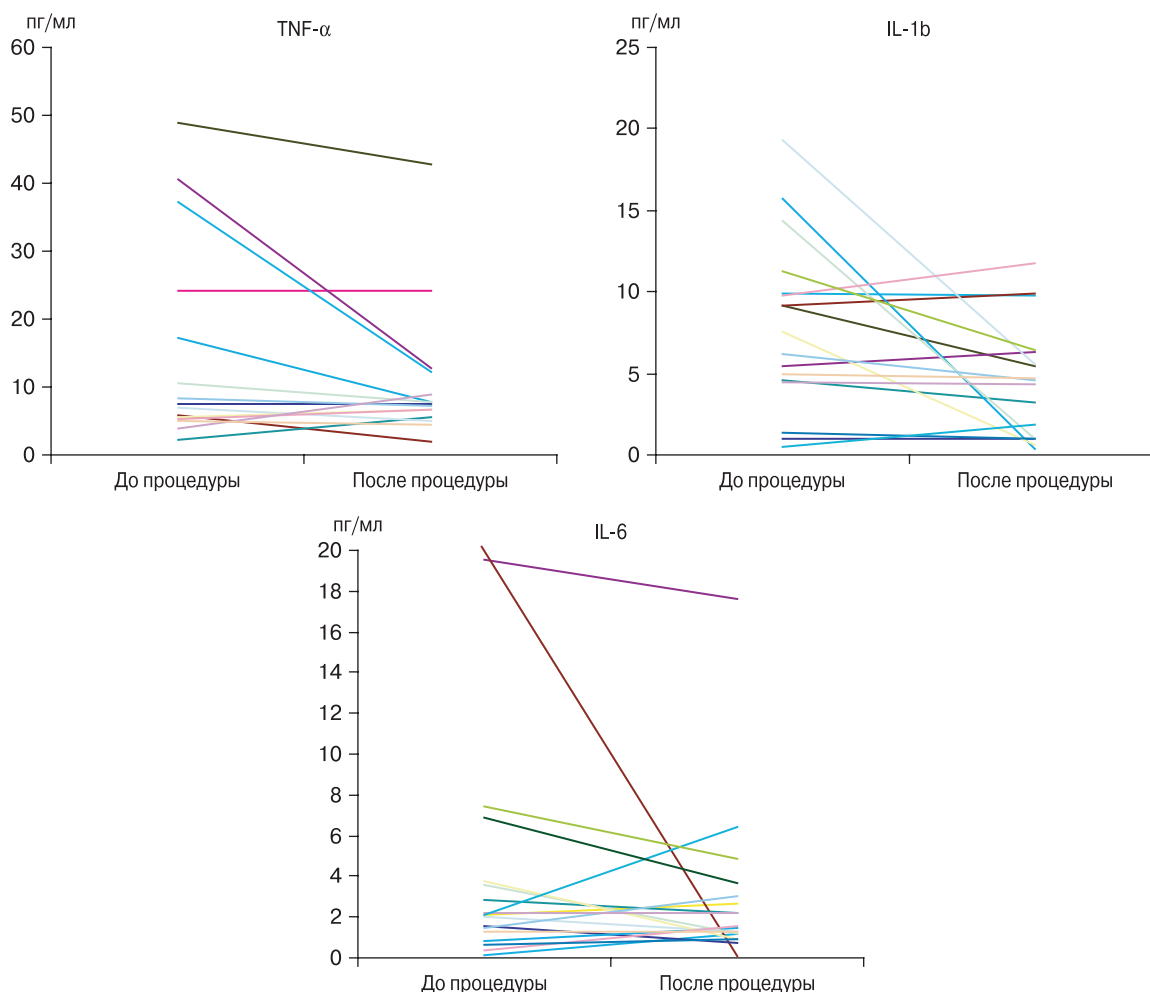


Рис. 13. Динамика медиаторов воспаления при проведении H.E.L.P.-терапии. Пунктиром отмечены границы физиологической нормы

Анализируя наш опыт, можно отметить, что селективные методики липафереза, в частности H.E.L.P.-терапия, могут быть рекомендованы в комплексе лечения пациентов с дислипидемиями, в том числе пациентов, перенесших операции реваскуляризации различных бассейнов (ТЛБАП, стентирование, АКШ, МКШ). Улучшение результатов хирургического лечения у больных с мультифокальным атеросклерозом во многом зависит от эффективности липидемической терапии, в частности правильного выбора метода и протокола лечения. Важность и значимость данной проблемы в кардиохирургии и кардиологии определяется следующими

факторами: высокой инвалидизацией и летальностью, достаточно частым развитием рестенозов после операций реваскуляризации, а также значительной стоимостью лечения осложнений атеросклероза.

Однако широкое использование в клинической практике процедур селективного липафереза ограничивает их весьма высокая стоимость. Применение статинов больными в сочетании с аферезом ЛПНП увеличивает гиполипидемический эффект процедур. Замедляется рост холестерина в межпроцедурный период, что позволяет увеличить интервал между процедурами [7, 11, 52].

В заключение следует сказать, что, безусловно, в XXI в. мы обязаны эффективно

влиять на патогенетические механизмы — факторы, способствующие прогрессированию атеросклероза. Это стало возможным благодаря одному из самых выдающихся достижений современной медицины — возможности управлять течением атеросклероза у человека. В лечении атеросклероза в последние годы достигнут большой прогресс. И методы экстракорпоральной коррекции нарушений липидного обмена патогенетически оправданы и должны широко внедряться в практику здравоохранения. Это существенно улучшает течение и прогноз заболевания, качество жизни пациентов, а в некоторых случаях (в том числе при невозможности хирургического лечения) может быть рассмотрено как альтернативный метод реваскуляризации миокарда.

В России есть все предпосылки для внедрения методов селективного липафереза в практику лечебных учреждений, областных больниц и клиник, где существуют возможности проведения экстракорпоральной терапии. Различные методы липафереза успешно используются в клиниках Германии, Австрии, США, Италии, Франции, Японии, Швеции, Чехии и в других странах.

Л и т е р а т у р а

1. *Абрамян, М. В.* Возможности липафереза в комплексном лечении атеросклероза / М. В. Абрамян // Креат. кардиол. — 2007. — № 1–2. — С. 208–220.
2. *Аронов, Д. М.* Лечение и профилактика атеросклероза / Д. М. Аронов. — М., 2000. — С. 9–16.
3. *Бокерия, Л. А.* Сердечно-сосудистая хирургия — 2005. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова. — М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2006. — С. 4–29.
4. *Бокерия, Л. А.* Сердечно-сосудистая хирургия — 2002. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова. — М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2003.
5. *Бузиашвили, Ю. И.* Прогрессирование атеросклероза после коронарной ангиопластики и стентирования у больных ИБС с множественным поражением артерий / Ю. И. Бузиашвили, Э. У. Асымбекова, Р. В. Кипиани и др. // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2005. — Т. 6, № 2. — С. 50–55.
6. *Климов, А. Н.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. — СПб: Питер Ком, 1999.
7. *Коновалов, Г. А.* Гиполипидемическая терапия и реферез при дислипидемиях / Г. А. Коновалов, П. В. Звездкин, Т. Л. Хаютина и др. // Consilium medicum. — 2003. — Т. 5, № 11. — С. 22–31.
8. Новые Европейские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний // Доказательная кардиол. — 2003. — Т. 2, № 34. — С. 6.
9. *Оганов, Р. Г.* Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине 20 столетия: тенденции, возможные причины, перспективы / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 4–8.
10. *Ярустовский, М. Б.* Возможности коррекции гиперЛп(а)емии методом селективного липафереза в кардиохирургической практике / М. Б. Ярустовский, М. В. Абрамян, М. Г. Плющ // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Приложение. — 2008. — Т. 9, № 3. — С. 164.
11. *Ярустовский, М. Б.* Первый опыт применения селективного липафереза в кардиохирургической практике / М. Б. Ярустовский, Р. Г. Григорьянц, М. В. Абрамян // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2005. — № 11. — С. 275.
12. *Adachi, H.* Prevention of restenosis after coronary angioplasty with low-density lipoprotein apheresis / H. Adachi, A. Niwa, T. Shinoda // Artif. Organ. — 1995. — Vol. 19. — P. 1243–1247.
13. *Archontakis, S.* LDL-apheresis: indications and clinical experience in a tertiary cardiac centre / S. Archontakis, A. Pottle, N. Hakim et al. // Int. J. Clin. Pract. — 2007. — Vol. 61, № 11. — P. 1834–1842.
14. *Armstrong, V. W.* Heparin extracorporeal LDL precipitation (HELP): an effective procedure for lowering Lp(a) levels / V. W. Armstrong, P. Stuff-Werner, T. Eisenhauer et al. // Chem. Phys. Lipids. — 1994. — Vol. 67–68. — P. 315–321.
15. *Blankenhorn, D. H.* Beneficial effects of combined colestipolnicacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts / D. H. Blankenhorn, S. A. Nessim, R. L. Johnson et al. // JAMA. — 1987. — Vol. 257. — P. 3233–3240.
16. *Blankenhorn, D. H.* Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS) / D. H. Blankenhorn, S. P. Azen, D. M. Kramsch et al.; MARS Research Group. // Ann. Intern. Med. — 1993. — Vol. 119, № 10. — P. 969–976.
17. *Blessing, F.* Heparin-mediated extracorporeal low-density lipoprotein precipitation: rationale for a specific adjuvant therapy in cardiovascular disease / F. Blessing, Y. Wang, A. K. Walli, D. Seidel // Transfus. Apher. Sci. — 2004. — Vol. 30, № 3. — P. 255–266.
18. *Blessing, F. J.* Heparin-mediated extracorporeal LDL precipitation treating a peripheral arterial disease patient suffering from repeated postoperative bypass occlusion / F. J. Blessing, B. Jaeger, Y. Wang et al. // Thromb. Res. — 2005. — Vol. 115. — P. 39–43.

19. *Blessing, F. J.* 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) / F. J. Blessing, B. R. Jaeger, M. Oberhoffer et al. // *Z. Kardiol.* — 2003. — Vol. 92, №3. — P. 42–47.
20. *Cantin, B.* Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study / B. Cantin, F. Gagnon, S. Moorjani et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 31. — P. 519–525.
21. *Charlson, M. E.* Clinical practice. Care after coronary-artery bypass surgery / M. E. Charlson, O. W. Isom // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1456–1463.
22. *Colombo, A.* Coronary stenting in 1000 consecutive patients. Long-term clinical and angiographic results / A. Colombo, C. Di Mario, B. Reimers et al. // *G. Ital. Cardiol.* — 1997. — Vol. 27. — P. 19–31.
23. *Demant, T.* The metabolism of lipoprotein(a) and other apolipoprotein B-containing lipoproteins: a kinetic study in humans / T. Demant, K. Seeberg, A. Bedynek, D. Seidel // *Atherosclerosis.* — 2001. — Vol. 157. — P. 325–339.
24. *Eisenhauer, T.* Selective removal of low density lipoproteins (LDL) by precipitation at low pH; first clinical application of the HELP system / T. Eisenhauer, V. W. Armstrong, H. Wieland et al. // *Klin. Woch.* — 1987. — Vol. 65. — P. 161–168.
25. *Hearn, J. A.* Usefulness of serum Lp(a) as a predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty / J. A. Hearn, B. C. Donohue, H. Baalbak // *Am. J. Cardiol.* — 1992. — Vol. 69. — P. 736–739.
26. *Hjermann, I.* Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the OSLO study group of a randomized trial in healthy men / I. Hjermann, I. Holme, B. K. Velve, P. Leren // *Lancet.* — 1981. — Vol. 2. — P. 1303–1310.
27. *Hoefler, G.* Lipoprotein Lp(a): a risk factor for myocardial infarction / G. Hoefler, F. Harnoncourt, E. Paschke et al. // *Atherosclerosis.* — 1988. — Vol. 8. — P. 398–401.
28. *Hoff, H. F.* Serum Lp(a) level as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients / H. F. Hoff, G. J. Beck, C. J. Skibinski et al. // *Circulation.* — 1988. — Vol. 7. — P. 1238–1244.
29. *Illigworth, D.* Treatment of hyperlipidemia / D. Illigworth // *Brit. Med. Bull.* — 1990. — Vol. 46, № 4. — P. 1025–1058.
30. *Jaeger, B. R.* 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 / B. R. Jaeger, E. Kreuzer, A. Knez et al. // *Ther. Apher.* — 2002. — Vol. 6. — P. 394–398.
31. *Jaeger, B. R.* Consistent lowering of clotting factors for the treatment of acute cardiovascular syndromes and hypercoagulability: a different pathophysiological approach / B. R. Jaeger, P. Goehring, J. Schirmer et al. // *Ther. Apher.* — 2001. — Vol. 5. — P. 252–259.
32. *Jaeger, B. R.* Fibrinogen and atherothrombosis: vulnerable plaque or vulnerable patient? / B. R. Jaeger, C. A. Labarrere // *Herz.* — 2003. — Vol. 28, № 6. — P. 530–538.
33. *Jaeger, B. R.* Heparin-mediated extracorporeal LDL/fibrinogen precipitation—H.E.L.P.—in coronary and cerebral ischemia / B. R. Jaeger, P. Marx, T. Pfefferkorn et al. // *Acta Neurochir.* — 1999. — Vol. 73. — P. 81–84 (Suppl.).
34. *Jaeger, B. R.* Hyperlipoproteinemia and LDL apheresis. Clinical experiences with the H.E.L.P. system / B. R. Jaeger, D. Seidel // *Herz.* — 2001. — Vol. 26. — P. 531–544.
35. *Kroon, A. A.* LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis / A. A. Kroon, W. R. Aengevaeren, T. van der Werf et al. // *Circulation.* — 1996. — Vol. 15, № 93 (10). — P. 1826–1835.
36. *Lane, D.* Selective removal of plasma low density lipoprotein with the HELP system: biweekly versus weekly therapy / D. Lane, W. J. McConathy, L. O. Laughlin et al. // *Atherosclerosis.* — 1995. — Vol. 114. — P. 203–211.
37. *McMichael, J.* Diet and exercise in coronary heart disease / J. McMichael // *Lancet.* — 1974. — Vol. 29. — P. 1340–1341.
38. *Mellwig, K. P.* Heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation / K. P. Mellwig // *Ther. Apher. Dial.* — 2003. — Vol. 7, № 3. — P. 365–369.
39. *Mellwig, K. P.* Improved coronary vasodilatory capacity by H.E.L.P. apheresis: comparing initial and chronic treatment / K. P. Mellwig, F. van Buuren, H. K. Schmidt et al. // *Ther. Apher. Dial.* — 2006. — Vol. 10, № 6. — P. 510–517.
40. *Mellwig, K. P.* Myocardial perfusion under H.E.L.P.-apheresis. Objectification by PET / K. P. Mellwig, D. Baller, H. K. Schmidt et al. // *Z. Kardiol.* — 2003. — Vol. 92. — P. 30–37 (Suppl. 3).
41. *Moriarty, P. M.* C-reactive protein and other markers of inflammation among patients undergoing HELP LDL apheresis / P. M. Moriarty, C. A. Gibson, J. Shih, M. S. Matias // *Atherosclerosis.* — 2001. — Vol. 158. — P. 495–498.
42. *Ost, C. R.* Regression of peripheral atherosclerosis during therapy with high doses of nicotinic acid / C. R. Ost, S. Stenson // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 1967. — Vol. 99. — P. 241–245 (Suppl.).
43. *Parhofer, K. G.* Efficacy of different low-density lipoprotein apheresis methods / K. G. Parhofer, H. C. Geiss, P. Schwandt // *Ther. Apher.* — 2000. — Vol. 4. — P. 382–385.
44. *Park, J. W.* Effect of HELP-LDL-apheresis on outcomes in patients with advanced coronary atherosclerosis and severe hypercholesterolemia / J. W. Park, M. Merz, P. Braun // *Atherosclerosis.* — 1998. — Vol. 139. — P. 401–409.
45. *Park, J. W.* Regression of transplant coronary artery disease during chronic low-density lipoprotein-

- apheresis / J. W. Park, M. Merz, P. Braun // *J. Heart Lung. Transpl.* – 1997. – Vol. 16, № 3. – P. 290–297.
46. Pokrovsky, S. N. Association of lipoprotein(a) excess with early vein graft occlusion in middle-aged men undergoing coronary artery bypass surgery / S. N. Pokrovsky, M. V. Ezhov, L. N. Il'ina et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 126, № 4. – P. 1071–1075.
 47. Pulawski, E. H.E.L.P. apheresis and oxidative stress / E. Pulawski, K. P. Mellwig, D. Horstkotte // *Z. Kardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. III 38–41 (Suppl. 3).
 48. Pulawski, E. Influence of single low-density lipoprotein apheresis on the adhesion molecules soluble vascular cellular adhesion molecule-1, soluble intercellular adhesion molecule-1, and P-selectin / E. Pulawski, K. P. Mellwig, T. Brinkmann et al. // *Ther. Apher.* – 2002. – Vol. 6. – P. 229–233.
 49. Ramunni, A. Effectiveness of long-term heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP) in improving coronary calcifications / A. Ramunni, L. F. Morrone, G. Baldassarre et al. // *Int. J. Artif. Organs.* – 2003. – Vol. 26, № 3. – P. 252–255.
 50. Richter, W. O. Three low density lipoprotein apheresis techniques in treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a long-term evaluation / W. O. Richter, M. G. Donner, P. Schwandt // *Ther. Apher.* – 1999. – Vol. 3. – P. 203–208.
 51. Schettler, V. Acute effect of H.E.L.P. treatment on radical scavenging enzyme activities, total glutathione concentrations in granulocytes, and selenium in plasma / V. Schettler, H. Methe, P. Schuff-Werner et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 30, № 1. – P. 26–32.
 52. Schmaldienst, S. Prospective randomized cross-over comparison of three LDL-apheresis system in statin pretreated patients with familial hypercholesterolemia / S. Schmaldienst, S. Banyai, T. M. Stulnig et al. // *Atherosclerosis.* – 2000. – Vol. 151. – P. 493–499.
 53. Schuff-Werner, P. Clinical long-term results of H.E.L.P.-apheresis / P. Schuff-Werner // *Z. Kardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. 28–29 (Suppl. 3).
 54. Schuff-Werner, P. Fibrinogen lowering by apheresis: efficiency of different methods and possible clinical implications / P. Schuff-Werner, E. Schutz, H. Beyer // *Jpn. J. Apheresis.* – 1997. – Vol. 16, № 1. – P. 317–318.
 55. Seidel, D. LDL-apheresis in the treatment of coronary heart disease. Rationale for a specific adjuvant therapy / D. Seidel // *Z. Kardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. 6–27.
 56. Seiler, C. Influence of serum cholesterol and other coronary risk factors on vasomotion of angiographically normal coronary arteries / C. Seiler, O. M. Hess, M. Buechi et al. // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88. – P. 2139–2148.
 57. The HELP-Study Group. The HELP-LDL-apheresis multicentre study: an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. I. Evaluation of safety and cholesterol-lowering effects during the first 12 months / D. Seidel, V. W. Armstrong, P. Schuff-Werner // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 21. – P. 375–383.
 58. The HELP-Study Group. The HELP-LDL-apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-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 / P. Schuff-Werner, H. Gohlke, U. Bartmann et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 24. – P. 724–732.
 59. Thiery, J. Safety and effectiveness of long-term LDL-apheresis in patients at high risk / J. Thiery, D. Seidel // *Curr. Opin. Lipidol.* – 1998. – Vol. 9. – P. 521–526.
 60. Thompson, J. A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease / J. Thompson, P. D. Thompson // *Atherosclerosis.* – 2006. – Vol. 189, № 1. – P. 31–38.
 61. Thompson, G. R. Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolaemia / G. R. Thompson, N. B. Myant, D. Kilpatrick et al. // *Br. Heart J.* – 1980. – Vol. 43. – P. 680–688.
 62. Thompson, G. R. Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. (FHRS) / G. R. Thompson, V. M. Maher, S. Matthews et al. // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345, № 8953. – P. 811–816.
 63. Thompson, G. R. Handbook of hyperlipidaemia / G. R. Thompson. – London: MSD Co., 1989. – P. 236–238.
 64. Thompson, G. R. LDL apheresis / G. R. Thompson // *Atherosclerosis.* – 2003. – Vol. 167. – P. 1–13.
 65. Thompson, G. R. Percentage change rather than plasma level of LDLcholesterol determines therapeutic response in coronary heart disease / G. R. Thompson, J. Holyer, D. D. Waters // *Curr. Opin. Lipidol.* – 1995. – Vol. 6. – P. 386–388.
 66. Thompson, G. R. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia / G. R. Thompson, R. Lowenthal, R. Myant // *Lancet.* – 1975. – Vol. 1. – P. 1208–1211.
 67. Wang, Y. Effects of heparin-mediated extracorporeal low-density lipoprotein precipitation beyond lowering proatherogenic lipoproteins—reduction of circulating proinflammatory and procoagulatory markers / Y. Wang, F. Blessing, A. K. Walli et al. // *Atherosclerosis.* – 2004. – Vol. 175. – P. 145–150.
 68. Williams, D. O. Percutaneous coronary intervention in the current era compared with 1985–1986: The National Heart, Lung and Blood Institute Registry / D. O. Williams, R. Holubkov, W. W. Yeh et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 2945–2951.
 69. Yokoyama, S. Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolaemia / S. Yokoyama, R. Hayashi, M. Satani, A. Yamamoto // *Arteriosclerosis.* – 1985. – Vol. 5. – P. 613–622.