

## Обзоры литературы

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.153.96:577.112.856

*М.Б. Ярустовский<sup>1</sup>, М.В. Абрамян<sup>1</sup>, Е.А. Рогальская<sup>1</sup>, Е.В. Комардина<sup>1</sup>,  
Е.И. Назарова<sup>1</sup>, Д.А. Григорян<sup>2</sup>, О.О. Подщеколдина<sup>1</sup>*

### Возможности коррекции высокого уровня липопротеида (а)

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

Ярустовский Михаил Борисович, профессор, чл.-корр. РАН, зам. директора, заведующий отделением, [orcid.org/0000-0002-1849-4745](https://orcid.org/0000-0002-1849-4745);

Абрамян Марина Владимировна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр., [orcid.org/0000-0001-6200-7855](https://orcid.org/0000-0001-6200-7855);

Рогальская Екатерина Анатольевна, канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, [orcid.org/0000-0003-3327-1723](https://orcid.org/0000-0003-3327-1723);

Комардина Екатерина Викторовна, мл. науч. сотр., [orcid.org/0000-0002-4997-5218](https://orcid.org/0000-0002-4997-5218);

Назарова Елена Игоревна, врач-трансфузиолог, [orcid.org/0000-0001-5130-1709](https://orcid.org/0000-0001-5130-1709);

Григорян Давид Аршакович, студент, [orcid.org/0000-0002-2557-7290](https://orcid.org/0000-0002-2557-7290);

Подщеколдина Ольга Олеговна, врач клинической лабораторной диагностики, [orcid.org/0000-0003-0621-4926](https://orcid.org/0000-0003-0621-4926)

Высокий уровень циркулирующих липопротеидов (а) (Лп(а)) как непосредственно, так и опосредованно влияет на развитие и течение атеросклероза, формирование его осложнений. На сегодняшний день экстракорпоральные методы гемокоррекции остаются наиболее оправданными в плане снижения высокого уровня ЛП(а). Этот метод может быть эффективен в отношении первичной и/или вторичной профилактики осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, что позволит улучшить результаты лечения и прогноза заболевания. При применении селективных методик липафереза снижение показателя Лп(а) за процедуру составляет 65–75%. Одновременно с этим селективные методики направлены на коррекцию высокого уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), фибриногена. Проведение регулярного программного лечения аферезными методиками позволяет улучшить прогноз заболевания, эффективность хирургического и медикаментозного лечения и повысить качество жизни пациентов. В статье представлены клинические случаи успешного применения селективных методик экстракорпоральной гемокоррекции – Н.Е.Л.Р.-терапии (heparin-induced extracorporeal lipoprotein precipitation) и каскадной липидфльтрации у пациентов с гиперхолестеринемией IIa типа (по Фредериксону) в сочетании с высоким уровнем ЛП(а). На сегодняшний день высокий уровень ЛП(а) (более 50 мг/дл) должен рассматриваться как показание для проведения программного липафереза, особенно у пациентов группы высокого риска. Аферезные методики являются наиболее оправданными в плане снижения высокого уровня Лп(а), но в каждом конкретном случае требуется индивидуальный подход для определения протокола проведения экстракорпоральной терапии.

**Ключевые слова:** атеросклероз; холестерин; холестерин липопротеидов низкой плотности; липопротеид(а); липаферез; Н.Е.Л.Р.-аферез; каскадная реофльтрация; каскадная липидфльтрация; сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца.

*Для цитирования:* Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Рогальская Е.А., Комардина Е.В., Назарова Е.И., Григорян Д.А., Подшеколдина О.О. Возможности коррекции высокого уровня липопротеида (а). *Креативная кардиология*. 2019; 13 (2): 129–46. DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-2-129-146

*Для корреспонденции:* Абрамян Марина Владимировна, e-mail: mar-abr@rambler.ru

**M.B. Yaroustovsky<sup>1</sup>, M.V. Abramyan<sup>1</sup>, E.A. Rogal'skaya<sup>1</sup>, E.V. Komardina<sup>1</sup>,  
E.I. Nazarova<sup>1</sup>, D.A. Grigoryan<sup>2</sup>, O.O. Podshekoldina<sup>1</sup>**

## **Possibilities of correction of elevated lipoprotein (a) levels**

<sup>1</sup> Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation;

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, ulitsa Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russian Federation

Mikhail B. Yaroustovsky, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Head of Department, orcid.org/0000-0002-1849-4745;

Marina V. Abramyan, Cand. Med. Sc., Leading Researcher, orcid.org/0000-0001-6200-7855;

Ekaterina A. Rogal'skaya, Cand. Med. Sc., Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, orcid.org/0000-0003-3327-1723;

Ekaterina V. Komardina, Junior Researcher, orcid.org/0000-0002-4997-5218;

Elena I. Nazarova, Transfusiologist, orcid.org/0000-0001-5130-1709;

David A. Grigoryan, Student, orcid.org/0000-0002-2557-7290;

Ol'ga O. Podshekoldina, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, orcid.org/0000-0003-0621-4926

High blood lipoprotein (a) (Lp(a)) could promote atherosclerosis development directly as well as indirectly. Today, blood purification methods remain the most reasonable for reducing hyperlipoproteidemia. This method plays role for primary and/or secondary prevention of complications of the cardiovascular system. Selective lipoprotein apheresis techniques can reduce the level of Lp(a) by 65–75% per procedure. At the same time, these methods are aimed at correcting high levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and fibrinogen. Regular treatment with lipoprotein apheresis can improve the prognosis of the cardiovascular disease, the effectiveness of surgical and medical treatment, and, most importantly, improve the quality of life of patients. In this report, we present the clinical cases of the use of selective lipid apheresis – H.E.L.P-therapy (Heparin-induced Extracorporeal Lipoprotein Precipitation) and cascade lipidfiltration – in patients with type IIa hypercholesterolemia in combination with hyperlipoproteidemia. To date, hyperlipoproteidemia (more than 50 mg/dL) along with progressive cardiovascular disease has been approved as indication for regular lipoprotein apheresis. Apheresis techniques are the most correct in the treatment of elevated levels of Lp(a), but in each case an individual approach is required to determine the protocol of the procedure.

**Keywords:** atherosclerosis; cholesterol; low density lipoprotein cholesterol; lipoprotein(a); lipoprotein apheresis; H.E.L.P-apheresis; cascade filtration; cascade lipidfiltration; cardiovascular diseases; coronary heart disease.

**For citation:** Yaroustovsky M.B., Abramyan M.V., Rogal'skaya E.A., Komardina E.V., Nazarova E.I., Grigoryan D.A., Podshekoldina O.O. Possibilities of correction of elevated lipoprotein (a) levels. *Creative Cardiology*. 2019; 13 (2): 129–46 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-2-129-146

**For correspondence:** Marina V. Abramyan, e-mail: mar-abr@rambler.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received May 31, 2019

Accepted June 05, 2019

### **Введение**

Высокий уровень липопротеидов (а) (ЛП(а)) – нередко встречающееся генетически опосредованное нарушение липидного обмена, характеризующееся поражением сердечно-сосудистой системы. Сегодня

известно как о непосредственном, так и об опосредованном влиянии ЛП(а) на развитие и течение атеросклероза, формирование его осложнений. Пока остается целый ряд вопросов о физиологической и патофизиологической роли этой молекулы. При об-

наружении высокого уровня ЛП(а) необходимо обратить внимание и на другие факторы риска, такие как высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), высокие индекс атерогенности и артериальное давление, избыточный вес, курение, наличие сахарного диабета и почечной недостаточности [1–3].

В ряде исследований было подтверждено, что даже на фоне проведения активной гиполипидемической терапии (статины, фибраты, эзетимиб, препараты никотиновой кислоты) сохраняется высокий уровень ЛП(а), несмотря на достижение целевого уровня ХС ЛПНП [4, 5]. Своевременная диагностика, полномасштабная терапия с включением экстракорпоральных методов рассматриваются как наиболее полноценная и приемлемая тактика при высоком уровне Лп(а), особенно у пациентов группы умеренного и высокого риска. При проведении селективных методик гемокоррекции снижение показателя Лп(а) в среднем составляет 65–70%, что вселяет оптимизм в плане возможностей контролировать уровень Лп(а). Этот метод может быть эффективен в отношении первичной и/или вторичной профилактики осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, что позволит улучшить результаты лечения и прогноза заболевания [3, 6–10]. Ранее нами были представлены патофизиологические аспекты гиперлипидемии [11]. В данном сообщении мы рассмотрим вопросы коррекции высокого уровня ЛП(а).

У большинства пациентов с нарушениями липидного обмена (гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и т. д.) эффективными оказываются консервативные методы (диета, гиполипидемическая лекарственная терапия). Поиск же консервативных методов лечения гиперлипидемии привел к обнаружению достаточно широкого круга препаратов, которые, к сожалению, оказались недостаточно эффективными в плане ее коррекции [5, 12, 13].

В основном это три группы препаратов. Первая группа – препараты, подавляющие синтез апобелка (а) (апо(а)). В процессе лечения некоторых заболеваний было обнаружено снижение Лп(а) на фоне приема препаратов, подавляющих или ингибирующих экспрессию генов Лп(а). Это анаболические стероиды и антагонист интерлейкина-6 (тоцилизумаб), успешно используемые в терапии ревматоидного артрита; аспирин, назначаемый при ишемических поражениях различных бассейнов. В стадии исследования находится синтетический препарат (farnesoid X-рецептор), угнетающий экспрессию гена Лп(а) путем активации рецепторов желчных кислот [4, 12, 14, 15]. Случайной находкой оказался Лп(а)-снижающий эффект эстрогенов у пациенток, находящихся на гормональной заместительной терапии в постменопаузальном периоде. Из перечисленных препаратов некоторые не могут быть рекомендованы как таргетная терапия либо находятся на стадии клинических исследований [16, 17].

Вторая группа – это анти-В антисмысловые олигонуклеотиды (мипомерсен) и пептиды, ингибирующие синтез апобелка В (апоВ) и опосредованно сборку Лп(а), воздействуя на кодирование рибонуклеиновой кислоты (РНК) печеночных клеток. Применение мипомерсена было начато в США. Однако в Европе одобрения к использованию не было получено в связи с побочными эффектами: стеатоз печени, высокая ферментемия [4, 13, 18–20].

Третья группа – это препараты, снижающие липидемию. Ведущими в этой группе являются статины. Они ингибируют синтез холестерина, уменьшая внутриклеточный холестерин и увеличивая экспрессию печеночных ХС ЛПНП-рецепторов, приводя к росту печеночного клиренса циркулирующих ХС ЛПНП. Но статины неэффективны при снижении Лп(а) [16, 21]. Ниацин (никотиновая кислота) дозозависимым образом уменьшает уровни Лп(а) до 30%. Никотиновая кислота ингибирует фермент диацилглицерол ацилтрансферазу-2,

подавляет синтез триглицеридов и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), способствуя увеличению деградации апоВ и оказывая потенциально положительные эффекты за счет снижения уровня ХС ЛПНП, общего холестерина (ОХС) и повышения ХС ЛПВП [4, 16, 17, 22]. Однако отмечалась высокая частота побочных эффектов, и Европейским агентством по лекарственным средствам были отозваны некоторые препараты ниациновой кислоты [23, 24]. Другой препарат в этой группе – анацетрапиб (ингибитор СЕТР – Cholesteryl ester transfer protein) нацелен на снижение ХС ЛПНП, повышение ХС ЛПВП и слабо воздействует на высокие уровни Лп(а) [25, 26]. По препарату эпротирон (агонист селективного печеночного  $\beta_1$ -рецептора тиреоидного гормона) исследование было приостановлено в связи с риском поражения печени, несмотря на липидснижающие способности [16, 27, 28].

На сегодняшний день имеются данные о возможности консервативного лечения гиперлипидемии препаратами группы ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 – PCSK9 (эволюкумаб, ацерокумаб, алирокумаб). Эти моноклональные антитела нацелены на подавление активности пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) и, соответственно, увеличение числа ХС ЛПНП-рецепторов и, как следствие, снижение циркулирующего ХС ЛПНП. В ходе проводимых исследований была выявлена способность этого препарата снижать уровень Лп(а), механизм которого не полностью установлен [29]. Первоначальная надежда на возможности ингибиторов PCSK9 в плане коррекции гиперлипидемии недавно была рассеяна в одном из многоцентровых исследований, и эта группа препаратов официально не признана в качестве препарата выбора для снижения Лп(а) [30].

Расширение представлений о физиологической и патологической функциях Лп(а), аспектах метаболизма и катаболизма спо-

собствует поиску новых стратегий коррекции этой дислипидемии. Пока еще фактически не существует эффективных терапевтических средств, нацеленных на устранение высокого уровня ЛП(а). И фактически представленный выше спектр консервативных возможностей недостаточно эффективен, что создает впечатление рефрактерности к медикаментозной терапии [12, 30–32]. Однако исследования продолжают, в частности, в аспекте воздействия на экспрессию генов, на уменьшение воспаления (анти-TNF- $\alpha$ ) и трансформирующий фактор роста  $\beta$  [31].

На сегодняшний день высокий уровень ЛП(а) (более 60 мг/дл) должен и может быть нормализован только методами экстракорпоральной гемокоррекции как наиболее оптимальными и эффективными [6, 9, 10, 14, 33–36]. Аферезные методики являются наиболее корректными в плане снижения уровня Лп(а) [7, 8, 20, 31, 34, 37–41], но в каждом конкретном случае требуется индивидуальный подход для определения протокола экстракорпоральной терапии [13, 41].

В обзоре, представленном в 2016 г. M. Franchini et al., четко указывается на эффективность процедур Лп(а)-афереза в плане выбора метода лечения высокого уровня ЛП(а) [42]. Исследования разных методик афереза показало снижение уровня Лп(а) за процедуру примерно на 58–73%. Анализируя отдаленные результаты и частоту ежегодных сердечно-сосудистых осложнений, многие авторы указали на снижение этого показателя более чем на 80% за процедуру [1, 8, 32, 36, 38, 43, 44].

Методики экстракорпоральной гемокоррекции, направленные на селективное удаление Лп(а), были разработаны и внедрены в клиническую практику в 90-х годах прошлого столетия. Целью экстракорпоральной терапии является обеспечение селективной элиминации атерогенных субстанций, в том числе Лп(а), путем адсорбции, фильтрации, осаждения, поглощения. Результаты исследований по применению

различных процедур в клиниках России, Германии, Австрии, Англии, США показали клиническую эффективность и перспективность методик, направленных на элиминацию Лп(а) и коррекцию высокого уровня ЛП(а). Это создало предпосылки для возможностей управлять факторами риска, течением и осложнениями атеросклероза у тяжелой категории пациентов [1, 32, 34, 36, 37, 39, 45]. Среди них следует отметить отечественные разработки селективного Лп(а)-афереза, проводимого изолированно или в сочетании с ЛПНП-аферезом в едином контуре процедуры иммуносорбции [7, 35, 46]. Помимо этого, все авторы отмечали безопасность проведения процедур и отсутствие отрицательного эффекта в результате снижения Лп(а) [2, 8, 33, 36, 37, 44, 45].

За период с 2016 г. по апрель 2019 г. в НИИССХ им. А.Н. Бакулева двум пациентам с тяжелой формой смешанных нарушений липидного обмена к проводимой консервативной терапии были добавлены процедуры липафереза, в частности проведено 45 процедур гепарин-индуцированной ЛПНП-преципитации (Н.Е.Л.Р.-аферез) и 27 процедур каскадной липидфилтрации.

В 1982 г. D. Seidel, H. Wieland сообщили о методе экстракорпорального удаления атерогенных липопротеидов — Н.Е.Л.Р.-аферезе (Heparin-induced Extracorporeal LDL-Precipitation) [47]. Преципитация атерогенных липопротеидов и фибриногена происходит в кислой среде в присутствии высоких доз гепарина. Кровь проходит через плазмофильтр (площадь поверхности 0,3–0,5 м<sup>2</sup>), разделяясь на клетки и плазму. Форменные элементы возвращаются пациенту, а плазма смешивается в соотношении 1:1 с ацетатным буфером (рН=4,85) и раствором гепарина (100 ЕД/мл) в режиме онлайн. Эта кислая смесь (рН=5,12) поступает на преципитирующий фильтр со скоростью 25–35% от кровотока, и происходит осаждение с дальнейшим выпадением нерастворимого осадка из ХС ЛПНП, Лп(а), триглицеридов, фибриногена. Преципитация происходит на поликарбонатной

мембране преципитирующего фильтра. Излишки гепарина удаляются из плазмы на адсорбере гепарина (целлюлозная мембрана). Кислотность плазмы восстанавливается (рН=7,35–7,4) методом бикарбонатного диализа (скорость подачи диализирующего раствора 70–100 мл/мин). Свободная от атерогенных субстанций плазма возвращается пациенту, смешиваясь с эритроцитами. Н.Е.Л.Р.-аферез выполняется на аппарате Plasmat Futura (В. Braun, Германия). При подготовке контура и реинфузии используется только физиологический раствор.

*Каскадная реофилтрация* основана на принципе сепарации на мембранных плазмофильтрах с различными проникающими способностями, то есть двойной фильтрационный плазмаферез. Каскадная реофилтрация впервые была разработана Т. Agishi в Японии [48]. Технология заключается в поэтапном (каскадном) воздействии на определенный спектр субстанций. На первом фильтре (плазмофильтр) происходит разделение плазмы и эритроцитарной массы, а на следующем — реофильтре — селективное удаление веществ. В зависимости от поставленной терапевтической цели процедуры выбирают определенный реофильтр. При проведении липаферезных методик — реофильтр с проницаемостью для субстанций, молекулярная масса которых меньше IgG (150 кДа). Проходя через реофильтр, плазмофильтрат, содержащий IgG, ХС ЛПВП и другие компоненты плазмы с меньшей молекулярной массой, возвращается пациенту, предварительно смешиваясь с эритроцитарной массой. Более крупные молекулы (ОХС, ХС ЛПНП, Лп(а), ЛПОНП, триглицериды (ТГ), хиломикрон, фибриноген) задерживаются в реофильтре.

С внедрением новых синтетических мембран для реофильтров — Cascadeflo, Lipidfilter ЕС, Evaflux (Япония) — была достигнута большая селективность в элиминации атерогенных субстанций при гиперхолестеринемии. И, основываясь на направленности этих методик, методика



каскадной реофльтрации получила название каскадной липидфльтрации. Наблюдения R. Klingel et al. показали, что при обработке более 3300 мл плазмы у пациентов с гиперлипидемией обеспечивается снижение ОХС, ХС ЛПНП, Лп(а) и фибриногена, без грубых изменений уровня ХС ЛПВП, белка, иммуноглобулинов. Мембранная каскадная липидфльтрация – безопасный и эффективный метод экстракорпоральной гемокоррекции. Особым клиническим преимуществом является возможность сохранения таких важных физиологических белков, как факторы свертывания, гормоны и ферменты [49].

Каскадная липидфльтрация нами проводилась с применением реофилтров CascadefloEC-50W на аппарате Plasauto (Asahi, Япония). При подготовке контура и реинфузии использовался только физиологический раствор.

Сосудистый доступ у обоих пациентов обеспечивался пункцией периферических вен (в частности, локтевых) фистульными иглами 16G. Никаких осложнений при проведении процедур нами отмечено не было.

У обоих наблюдаемых нами пациентов наряду с гиперхолестеринемией был обнаружен высокий уровень Лп(а) (более 170 мг/дл), и при проведении генетического анализа в обоих случаях была идентифицирована низкомолекулярная изоформа молекулы Лп(а) (наиболее атерогенная). Ведущим звеном в диагнозе обоих пациентов был мультифокальный атеросклероз и его осложнения.

Выбор конкретной экстракорпоральной процедуры для пациента осуществлялся рандомным методом, учитывая, что обе методики могли быть рекомендованы каждому из них. Сравнение методик по эффективности не входило в задачи исследования.

В процессе исследования проводилось наблюдение за динамикой клинико-лабораторных параметров: биохимических показателей, в частности липидного спектра; показателей коагулограммы, фибриногена и фактора Виллебранда, количеством тром-

боцитов, оценивался уровень естественных антикоагулянтов (антитромбин АТ III, протеин С, свободный протеин S), маркеров активации системы фибринолиза (плазминоген, ингибитор плазмина, D-димер); анализировались клиническое состояние и субъективная оценка пациентом своего состояния. Измерение анализов проводилось до и после процедур. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона – Me (25–75%).

### **Клинический пример 1**

Мужчина, 67 лет, наблюдался с диагнозом: мультифокальный атеросклероз. Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Атеросклеротический кардиосклероз. Состояние после многососудистого стентирования обеих коронарных бассейнов (правой коронарной артерии, передней межжелудочковой ветви, огибающей ветви, ветви тупого края) (2003, 2011, 2015 гг.). Гипертоническая болезнь. Смешанная дислипидемия. По данным исходной коронарографии (2003 г.): ствол левой коронарной артерии (ЛКА) без сужений, передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) – средняя треть (с/3) стеноз до 80%, огибающая ветвь (ОВ) – с/3 до 65%, диагональная ветвь (ДВ) – проксимальная треть (п/3) 60%, ветвь тупого края (ВТК) – п/3 75%, дистальная треть (д/3) – 65%; правая коронарная артерия ПКА – с/3 30%, д/3 65%.

На момент включения в исследование (2016 г.) по данным коронарографии: ствол ЛКА не изменен, ПМЖВ – рестеноз ранее имплантированного стента в п/3–с/3 65%, ДВ малого диаметра, устьевое сужение 75%, ОВ – без гемодинамически значимых сужений, ВТК – рестеноз ранее имплантированного стента от устья 65%, ПКА – ранее имплантированный стент д/3 без признаков рестеноза. По МРТ-исследованию коронарных артерий – признаки диффузного кальциноза. При эхокардиографии (ЭхоКГ) был диагностирован выраженный атероматоз аорты. Умеренный гипокинез заднеперегородочной области. Фрак-

ция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – 55%. Атеросклеротические изменения и миоинтимальные утолщения, подтвержденные ультразвуковым исследованием (УЗИ) сосудов, отмечались в бассейнах брахиоцефальных сосудов, сонных артерий и были гемодинамически незначимыми (сужение до 45–50%).

Пациент отмечал периодически возникающие приступы стенокардии, не связанные с физической нагрузкой, но провоцируемые нервно-эмоциональным напряжением; транзиторную артериальную гипертонию (190–195/90–110 мм рт. ст.); жаловался на быструю утомляемость, выраженную слабость, сонливость, постоянное ощущение тяжести в голове. Несмотря на проводимую гиполипидемическую (статины), антикоагулянтную и антиагрегационную (аспирин, клопидогрел) терапию, у пациента, входящего в группу высокого риска, сохранялись нарушения липидного обмена в виде высокого уровня ЛП(а) (более 170 мг/дл), повышенные индекс атерогенности, уровни ХС ЛПНП; гиперфибриногенемия.

Учитывая высокий риск развития респираторных заболеваний, встал вопрос о необходимости коррекции повышенного уровня липидов (ОХС, ХС ЛПНП, Лп(а)) на фоне многососудистого кальциноза (усугубляющегося в присутствии гиперлипидемии), а также гиперфибриногенемии. Решением консилиума врачей к комплексу проводимой медикаментозной терапии был дополнительно назначен Н.Е.Л.Р.-аферез, нацеленный на коррекцию сохраняющихся смешанных нарушений липидного обмена и состояния гипервязкости крови, а также для сохранения эффекта реваскуляризации миокарда.

При проведении процедур Н.Е.Л.Р.-афереза скорость насоса крови устанавливалась в пределах 70–90 мл/мин, скорость плазменного насоса – 30–33% от скорости кровотока (в зависимости от гематокрита). Обязательным условием было поддержание разницы венозного и плазменного давлений экстракорпорального контура не более 5–6 мм рт. ст. во избежание поврежде-

ний эритроцитов и попадания их в плазму. При необходимости проводилась ультрафильтрация в объеме 250–400 мл с учетом возвратного объема крови из контура. Антикоагуляция контура обеспечивалась гепарином в дозе 20–30 ЕД/кг/ч под контролем активированного времени свертывания (АВС) на уровне 180–200 с. Объем обработанной плазмы за одну процедуру составлял 4000 мл, что составляло примерно 1,2–1,4 объема циркулирующей плазмы (ОЦП) пациента.

При анализе эффективности процедур Н.Е.Л.Р.-афереза мы в первую очередь оценивали изменения липидограммы. Снижение уровня Лп(а) до и после процедуры составило 65%, ОХС – 52%, ХС ЛПНП – 69%. Между процедурами не отмечалось резкого возрастания холестерина. Это позволило за период наблюдения снизить и поддерживать показатели липидов крови на нормальных или умеренно повышенных уровнях. Несмотря на снижение антиатерогенного показателя – ХС ЛПВП в пределах 30%, индекс атерогенности к моменту окончания процедуры вдвое уменьшался, что считается благоприятным (табл. 1).

Помимо вышеперечисленных параметров, в оценке эффективности процедуры липафереза важным является соотношение АпоВ/АпоА-I, как наиболее точного индикатора и раннего маркера поражения сердечно-сосудистой системы по сравнению с другими липидами. При оценке динамики этого индекса нами было обнаружено его двукратное падение к моменту окончания процедуры в среднем с 0,58 (0,54–0,65) до 0,29 (0,24–0,31) (см. табл. 1).

Отмечено снижение уровня общего белка и альбумина на 23,5 и 22% соответственно, что не потребовало дополнительных трансфузий раствора альбумина (см. табл. 1). Снижение уровня гемоглобина и гематокрита на 11% нами было расценено как обусловленное гемодилюцией при возврате экстракорпорального контура.

Программное лечение позволяло контролировать уровень фибриногена, снижение

Таблица 1

**Динамика биохимических показателей до и после процедуры Н.Е.Л.Р.-афереза (средние показатели по 45 процедурам), Ме (25–75%)**

Changes of laboratory data in the H.E.L.P.-apheresis (average for 45 procedures), Me (25–75%)

Показатель	До процедуры	После процедуры
Лп(а), мг/дл	176 (151–194)	62,5 (44,4–74,8)
ОХС, ммоль/л	5,0 (4,9–5,5)	2,4 (2,2–2,6)
ТГ, ммоль/л	1,28 (0,97–1,77)	0,66 (0,46–1,21)
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9 (2,7–3,2)	0,9 (0,8–1,0)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,47 (1,32–1,65)	1,04 (0,97–1,18)
Индекс атерогенности	2,6 (2,1–2,8)	1,4 (1,0–1,5)
АпоА-I, мг/дл	151 (140–171)	114 (104–120)
АпоВ, мг/дл	89 (80–99)	32 (27–38)
АпоВ/АпоА-I	0,58 (0,54–0,65)	0,29 (0,24–0,31)
СРБ, мг/дл	0,18 (0,1–0,51)	0,13 (0,68–1,27)
Белок, г/л	68 (67–70)	52 (50–54)
Альбумин, г/л	43 (42–44)	34 (32–35)

Примечание. Апо – апопротеин; Лп(а) – липопротеид (а); ОХС – общий холестерин; СРБ – С-реактивный белок; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

которого за процедуру у данного пациента было в пределах 60% (табл. 2). Известно, что высокий уровень фибриногена обуславливает увеличение вязкости крови, усили-

вает агрегацию тромбоцитов и тромбогенез, то есть опосредованно способствует образованию и дестабилизации атеросклеротической бляшки. И одним из положитель-

Таблица 2

**Динамика показателей плазменного гемостаза до и после процедуры Н.Е.Л.Р.-афереза (средние показатели по 45 процедурам), Ме (25–75%)**

Changes of hemostatic parameters in the H.E.L.P.-apheresis (average for 45 procedures), Me (25–75%)

Показатель	Референсный интервал, рекомендуемый производителем	До процедуры	После процедуры
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	180–320	194 (174–197)	170 (162–181)
Фибриноген, г/л	2,6–3,8	4,8 (4,6–6,1)	1,9 (1,6–2,8)
Антитромбин, %	83–113	117 (110–124)	81 (70–83)
Протеин С, %	82–112	122 (120–136)	70 (61–73)
Протеин S, %*	81–111	89 (85–90)	72 (66–83)
D-димер, нг/мл	21–250	84 (59–105)	47 (31–51)
Плазминоген, %	80–133	102 (98–106)	39 (37–42)
Ингибитор плазмина, %	98–122	99 (97–107)	75 (70–81)
Фактор Виллебранда, %*	О 42–141	126 (109–133)	51 (42–73)
	А+В+АВ 66–176		

\* Результаты определения концентрации свободного протеина S и фактор Виллебранда отображаются в % от нормы.



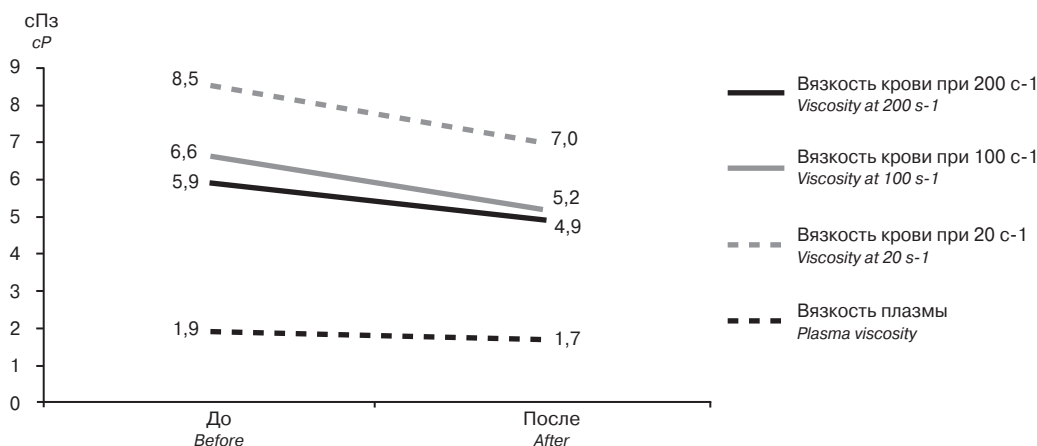
ных эффектов Н.Е.Л.Р.-терапии является нормализация показателей вязкости крови при разных скоростях сдвига и плазмы (см. рисунок), что доказывает улучшение текучести крови, реологических характеристик в сосудах разных калибров. Улучшение функции эндотелия и микроциркуляторных и реологических характеристик крови у пациентов с высоким уровнем ЛП(а) на фоне применения аферезных методик описано и другими авторами [1, 7, 44, 45].

Во всех пробах показатели активации плазменного звена системы гемостаза до процедуры находились в пределах возрастных референсных значений. После Н.Е.Л.Р.-афереза уровни маркеров плазменного гемостаза значительно снижаются: активность АТ III снижается на 31%, протеина С – на 43%, пламиногена – на 62%, ингибитора плазмина – на 24%, концентрация протеина S – на 19%, D-димера – на 44%, фактора Виллебранда – на 59% (см. табл. 2).

Следует отметить, что в конце февраля 2017 г. пациент перенес травму, в результате которой образовалась обширная гематома с элементами воспаления (вся поверхность бедра с переходом на голень). Через 2–3 нед субъективно пациент стал отмечать

одышку при нагрузке (быстрая ходьба). На тот период по лабораторным анализам отмечалась высокая фибриногемия (6,5–7,4 г/л), высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) 3,4–12,6 мг/дл (при норме 0–0,8 мг/дл), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 25–32 мм/мин. По показателям липидограммы: Лп(а) 185–171 мг/дл, ХС ЛПНП – 2,5–2,7 ммоль/л, индекс атерогенности – 1,9–2. Особо настораживал высокий уровень СРБ, поскольку известно, что повышение его уровня (даже на фоне нормального уровня ХС ЛПНП) ответственно за прогрессирование атеросклеротического процесса и способствует развитию острых осложнений [50]. И при выполнении коронарографии (март 2017 г.) был выявлен субтотальный стеноз (95%) д/3 ПКА, ствол ЛКА не изменен, ранее имплантированные стенты в ПМЖВ, ОВ, ВТК, с/3 ПКА проходимы, без признаков рестенозирования. Учитывая выявленный стеноз, некупирующийся приступ стенокардии, согласно решению консилиума была выполнена реваскуляризация в д/3 бассейна ПКА.

Данную клиническую ситуацию можно объяснить одним из механизмов атерогенности Лп(а) – способностью накапливаться



Динамика показателей вязкости плазмы и крови при разных скоростях сдвига до и после процедуры Н.Е.Л.Р.-афереза (средние показатели по 45 процедурам).

сПз – сантипуаз

*Changes in the blood and plasma viscosity date before and after H.E.L.P.-apheresis (average for 45 procedures).*

*cP – centipoise*

в стенках сосудов, индуцируя и поддерживая воспалительный процесс. Молекула Лп(а) может провоцировать заболевания сосудов за счет проатерогенного характера (наподобие ХС ЛПНП) и стимулировать тромбообразование за счет протромботических свойств апо(а). Эта субстанция действительно присутствует в бляшках и принимает участие в атеротромбогенезе. S. Tsimikas в своих сообщениях показал что значительная часть провоспалительных и проатерогенных окисленных фосфолипидов присутствуют на апо(а) и Лп(а), и их уровни в плазме коррелируют с циркулирующими уровнями Лп(а), полиморфизмом апо(а) и развитием ИБС [4]. Именно при наличии факторов окислительного и воспалительного стресса высокий уровень ЛП(а) начинает проявлять свой патогенный потенциал, участвуя в накоплении холестерина в атеросклеротических бляшках и венозных шунтах как в комплексе с апоВ, так и в свободной форме [35]. Имеется также дозозависимый эффект: чем выше уровень Лп(а), тем интенсивнее происходит его накопление в сосудистой стенке [4, 7]. Возможно, данная клиническая ситуация может быть объяснена с позиции запуска некоего «порочного круга воспалительной реакции»: воспаление спровоцировало рост Лп(а), а высокий уровень Лп(а) (даже при нормальном ХС ЛПНП) на фоне воспаления проявил свои «этиопатогенетические» свойства в развитии острого коронарного синдрома у данного пациента [11].

Анализируя вышеописанную клиническую ситуацию и учитывая пул синтеза молекул холестерина (10–14 дней), становится понятным необходимость *программного* лечения методом селективного липафереза высокого уровня ЛП(а), что позволит поддерживать его на более низком уровне.

В дальнейшем у нашего пациента не наблюдалось каких-либо проявлений нарушений системы кровообращения. Проведенный нагрузочный тест на беговой дорожке выявил высокую толерантность к физической нагрузке, проба оказалась отрицатель-

ной. Порог толерантности – III степень по Брюсу (7 мин 41 с). Отсутствуют отрицательные изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), ЭхоКГ и при УЗИ брахиоцефальных сосудов и сосудов нижних конечностей за период лечения; на компьютерной томограмме – признаки кальцинированных атеросклеротических бляшек бифуркации левой общей и внутренней сонных артерий с наличием стенозов до 25–30%, атеросклеротические изменения бифуркации правой общей и внутренней сонных артерий (17–30%). Артериальное давление стабильно поддерживается в пределах нормальных границ 120–130/75–85 мм рт. ст. За период наблюдения субъективно пациент отмечает существенное улучшение самочувствия, повышение работоспособности, отсутствие сонливости. Приступов стенокардии нет. Проводимая консервативная терапия на данный момент включает: β-блокатор (конкор 2,5 мг/сут), аспирин кардио (100 мг/сут), клопидогрел (плавикс 75 мг), розувастатин (крестор 5 мг). На сегодняшний день экстракорпоральная терапия продолжается.

### **Клинический пример 2**

У другой пациентки, 42 лет, 10 лет назад были диагностированы нарушения липидного обмена – семейная гиперхолестеринемия IIa типа (по Фридериксону) (исходно ОХС более 10 ммоль/л, ХС ЛПНП более 7 ммоль/л). Назначить курсовую терапию необходимой дозой гиполипидемических препаратов (статины – розувастатин 80 мг) не удалось в связи с развитием тяжелой миалгии, сопровождающейся лабораторно документированным увеличением креатинфосфокиназы выше 800 Ед/л, 4-кратным ростом уровня печеночных ферментов, мочевой кислоты. Вследствие этого была произведена замена препарата, затем снижена доза (аторвастатин 40 мг), для усиления гиполипидемического эффекта был добавлен эзетимиб (10 мг). Однако у пациентки сохранялся умеренно повышенный уровень гиперлипидемии (ОХС более 6 ммоль/л, ХС ЛПНП более 4 ммоль/л).

Помимо этого, при обследовании наряду с гиперлипидемией IIa типа была обнаружена гиперлипопротеидемия (более 300 мг/дл). По месту жительства пациентке было проведено несколько сеансов неселективного плазмафереза с объемом обмена 500–600 мл (1/4 ОЦП). Однако на фоне данной терапии сохранялись умеренно повышенные уровни ХС ЛПНП (3,9–4,3 ммоль/л) и достаточно высокий показатель Лп(а) (300 мг/дл). При инструментальном обследовании обнаружены гемодинамически незначимые (до 50%) стенозы в бассейнах брахиоцефальных артерий. Пациентка субъективно отмечала транзиторные боли и дискомфорт за грудиной, нарушения ритма, быструю утомляемость, частые головокружения, нарушение сна, ранний климакс. Учитывая вышесказанное (толерантная к консервативной терапии гиперлипидемия, переносимость высоких доз статинов, неэффективность комбинированной гиполипидемической терапии, высокий уровень ЛП(а), гиперфибриногенемия, состояние гипервязкости крови и плазмы), решением консилиума врачей с целью коррекции вышесказанной смешанной дислипидемии было рекомендовано проведение экстракорпоральной терапии – процедур липафереза, в частности каскадной липидфильтрации.

При проведении процедур каскадной липидфильтрации скорость насоса крови поддерживалась в пределах 65–80 мл/мин, скорость плазменного насоса – 30–33% от кровотока. Обязателен контроль показателей давлений контура и, в частности, на реофилт্রে, чтобы при необходимости включать его дренаж. Антикоагуляция контура обеспечивалась гепарином в дозе 25–40 ЕД/кг/ч (для поддержания АСТ в пределах 180–200 с). За процедуру обрабатывалось 3500 мл плазмы, что составляло примерно 1,5–1,7 ОЦП пациентки.

В процессе процедуры каскадной липидфильтрации было отмечено значимое снижение уровня атерогенного Лп(а) (в среднем на 79%), что было важно для пациентки с гетерозиготной формой семейной ги-

перхолестеринемии IIa типа. До начала терапии у пациентки этот показатель был очень высоким (280–300 мг/дл), а в результате программного лечения удалось снизить предпроцедурный уровень Лп(а) до 160–200 мг/дл, который к завершению процедуры достигал верхней границы нормы. В ходе каскадной липидфильтрации наблюдалось параллельное снижение уровня ОХС на 69%, ХС ЛПНП – на 82% за процедуру. Высокая эффективность в элиминации атерогенных субстанций у данной пациентки определялась большим объемом обрабатываемой плазмы (1,5–1,7 ОЦП). Снижение антиатерогенного ХС ЛПВП в пределах 37% за время процедуры не оказывало отрицательного влияния, и, более того, за время наблюдения нами был отмечен рост этого показателя до 1,8–2,1 ммоль/л, что существенно отражалось на индексе атерогенности, предпроцедурный уровень которого сохранялся не выше трех. Положительную динамику мы получили и при анализе важного индекса АпоВ/АпоА-I, снижение которого за процедуру было более чем в три раза с 0,72 (0,68–0,79) до 0,2 (0,19–0,20) (табл. 3).

Потери белка и альбумина на 28 и 23% соответственно (см. табл. 3), а также снижение гемоглобина и гематокрита на 14% были аналогичны таковым при Н.Е.Л.Р.-аферезе.

Уменьшение уровня фибриногена на 60% за процедуру позволяло судить об улучшении состояния гемореологического гомеостаза. Фибриноген, фибрин и продукты его деградации оказывают повреждающее действие на эндотелиальные клетки сосудов. Анализ процедур каскадной плазмофильтрации выявил значимое снижение маркеров плазменного гемостаза, включая активность АТ III на 29%, протеина С – на 24,5%, плазминогена – на 25%, ингибитора плазмина – на 28%, концентрации протеина S – на 5%, D-димера – на 77%, фактора Виллебранда – на 79% (табл. 4). Данные в табл. 2 и 4 нормированы относительно исходного уровня.

Таблица 3

**Динамика биохимических показателей до и после процедуры каскадной липидфилтрации (средние показатели по 27 процедурам), Me (25–75%)**

Changes of laboratory data in the lipid-filtration (average for 27 procedures), Me (25–75%)

Показатель	До процедуры	После процедуры
Лп(а), мг/дл	255 (166–304)	53,9 (42,7–63,5)
ОХС, ммоль/л	5,76 (5,39–6,17)	1,78 (1,60–1,90)
ТГ, ммоль/л	0,65 (0,59–0,80)	0,20 (0,18–0,23)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,83 (3,42–4,07)	0,68 (0,57–0,76)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,46 (1,36–1,55)	0,91 (0,85–1,00)
Индекс атерогенности	2,99 (2,69–3,13)	0,89 (0,80–1,0)
АпоА-I, мг/дл	145,0 (136,8–157,0)	104,0 (95,8–115,3)
АпоВ, мг/дл	107,0 (95,5–113,5)	20,0 (18,0–22,5)
АпоВ/АпоА-I	0,72 (0,68–0,79)	0,20 (0,19–0,20)
СРБ, мг/дл	0,01 (0,01–0,02)	0,01 (0,01–0,01)
Белок, г/л	73,5 (69,8–75,3)	53,0 (48,8–54,0)
Альбумин, г/л	45,0 (44,0–46,0)	34,5 (32,8–36,0)

Примечание. Апо – апопротеин; Лп(а) – липопротеид(а); ОХС – общий холестерин; СРБ – С-реактивный белок; ТГ-триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Клинико-инструментальные исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ сосудов) у нашей пациентки не выявили прогрессирования атеросклеротических изменений. Субъек-

тивно она отмечала рост активности, повышение работоспособности, нормализацию сна, улучшение эмоционального фона, отсутствие миалгий.

Таблица 4

**Динамика показателей плазменного гемостаза до и после процедуры каскадной липидфилтрации (средние показатели по 27 процедурам), Me (25–75%)**

Changes of hemostatic parameters in the lipid-filtration (average for 27 procedures), Me (25–75%)

Показатель	Референсный интервал, рекомендуемый производителем	До процедуры	После процедуры
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	180–320	288 (271–302)	237 (228–246)
Фибриноген, г/л	2,6–3,8	4,2 (3,9–4,5)	1,7 (1,3–1,8)
Антитромбин, %	83–113	109 (105–113)	77 (74–83)
Протеин С, %	82–112	110 (104–125)	83 (77–87)
Протеин S, %*	81–111	94 (89–100)	89 (79–94)
D-димер, нг/мл	21–250	57 (42–100)	13 (7–33)
Плазминоген, %	80–133	91 (86–92)	68 (64–72)
Ингибитор плазмина, %	98–122	104 (92–108)	75 (55–88)
Фактор Виллебранда, %*	О 42–141	101 (94; 104)	21 (19; 24)
	A+B+AB 66–176		

\* Результаты определения концентрации свободного протеина S и фактор Виллебранда отображаются в % от нормы.

После одной процедуры липафереза мы наблюдали снижение Лп(а) примерно на 60–75%. В ходе всего периода наблюдения предпроцедурный уровень Лп(а) уменьшался примерно на 20–30%, хотя иногда, несмотря на низкие показатели ХС ЛПНП, уровень Лп(а) мог резко подскочить. Аналогичные всплески описаны и в литературе [43]. За время наблюдения удалось снизить уровень Лп(а) и одновременно с этим мы наблюдали рост антиатерогенных факторов (ХС ЛПВП, индекса атерогенности и АпоВ/АпоА-I), то есть можно судить об уменьшении атерогенного влияния липидов.

На фоне процедур липафереза происходили изменения практически всех показателей системы гемостаза. Нами выявлены сбалансированное снижение как прокоагулянтного, так и антикоагулянтного, фибринолитического потенциала крови. Сопоставимые изменения получены в работах Р.М. Moriarty et al. [34]. В настоящей работе нами не ставилась цель сравнения вышеуказанных процедур селективного липафереза. Но анализ динамики изменений маркеров системы гемостаза показал, что у пациента на Н.Е.Л.Р-терапии отмечалось большее снижение уровня протеина С, протеина S и плазминогена, а после каскадной липидфилтрации – фактора Виллебранда и D-димера. Данная тенденция обнаружена у других пациентов нашего Центра, проходящих аналогичное программное лечение. С учетом отсутствия кровотечения и тромбозов в обоих представленных клинических наблюдениях мы заключили, что процедуры безопасны и изменения системы гемостаза не являются угрожающими для пациентов. С учетом некоторых различий общего состояния системы гемостаза необходим индивидуальный подход при выборе процедур липафереза и протокола антикоагулянтной терапии.

Подведя некоторые предварительные итоги исследования на примере двух клинических случаев можно утверждать, что оба метода липафереза эффективны и перспективны и могут быть рекомендованы

для широкого использования в комплексной терапии пациентов, у которых консервативная терапия неэффективна и не способна предотвратить серьезные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы [41, 45, 51].

Рассматривая один из этиопатогенетических факторов развития атеросклероза – Лп(а), мы должны понимать, что обязаны широко и масштабно воздействовать на механизмы и пути прогрессирования атеросклероза [1, 3, 7]. Необходимо искать возможности воздействовать на течение атеросклероза у человека с учетом разных аспектов и факторов риска.

В лечении атеросклероза в последние годы достигнут большой прогресс. В сравнительно недавно проведенном многоцентровом нерандомизированном проспективном исследовании Pro(a)-LiFe-study была показана эффективность аферезной терапии у пациентов с осложненным течением атеросклероза, с толерантностью к медикаментозной терапии [10]. Лп(а)-аферез пока является единственным доступным вариантом лечения для пациентов с высоким уровнем ЛП(а) и сердечно-сосудистыми заболеваниями [9, 36]. На сегодняшний день на основании результатов исследований отечественных и зарубежных авторов, а также собственных наблюдений применения процедур направленного удаления Лп(а) (изолированно или в сочетании с другими атерогенными субстанциями) можно заключить, что методы экстракорпоральной коррекции нарушений липидного обмена патогенетически оправданны и должны быть включены в комплекс профилактики и лечения атеросклероза и его осложнений, даже в случае нормального уровня других фракций липидов [7, 34–37, 41, 44, 45, 51]. Влияя на течение этого патологического процесса, появляется возможность существенно улучшить прогноз заболевания, повысить эффективность хирургического и медикаментозного лечения, и, самое главное, качество жизни пациентов.



**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Julius U. Current role of lipoprotein apheresis in the treatment of high-risk patients. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2018; 5: 27. DOI:10.3390/jcdd5020027
2. Julius U. History of lipidology and lipoprotein apheresis. *Atheroscler. Suppl.* 2017; 30: 1–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.034
3. Сафарова М.С., Ежов М.В. Эволюция взглядов на липопротеид(а): от биомаркера до терапевтической мишени. *Кардиология.* 2015; 55: 4: 71–82.
4. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (6): 692–711. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.042
5. Waldmann E., Parhofer K.G. Lipoprotein apheresis to treat elevated lipoprotein (a). *J. Lipid. Res.* 2016; 57: 1751–7. DOI: 10.1194/jlr.R056549
6. Mellwig K.-P., Horstkotte D., van Buuren F. Lipoprotein (a) and coronary heart disease – is there an efficient secondary prevention? *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* 2017; 12: 18–21. DOI: 10.1007/s11789-017-0088-x
7. Pokrovsky S.N., Afanasieva O.I., Safarova M.S., Balakhonova T.V., Matchin Y.G., Adamova I.Yu. et al. Specific Lp(a) apheresis: A tool to prove lipoprotein(a) atherogenicity. *Atheroscler. Suppl.* 2017; 30: 166–73. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.004
8. Jaeger B.R., Richter Y., Nagel D., Heigl F., Vogt A., Roeseler E. et al. Group of Clinical Investigators. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2009; 6: 229–39.
9. Vogt A. Hyperlipoproteinaemia(a) – apheresis and emerging therapies. *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* 2017; 12: 12–7. DOI: 10.1007/s11789-017-0083-2
10. Roeseler E., Julius U., Heigl F., Spitthoever R., Heutling D., Breitenberger P. et al. Lipoprotein apheresis for lipoprotein(a)-associated cardiovascular disease: prospective 5 years of follow-up and apolipoprotein(a) characterization. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36 (9): 2019–27. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307983
11. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В. Роль липопротеида (а) в патогенезе заболеваний сердца и сосудов. *Креативная кардиология.* 2019; 13 (1): 40–51.
12. Boffa M.B. Emerging therapeutic options for lowering of lipoprotein (a): implications for prevention of cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2016; 18: 69. DOI: 10.1007/s11883-016-0622-1
13. Hoover-Plow J., Huang M. Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets. *Met. Clin. Experiment.* 2013; 62: 479–91. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.07.024
14. Vogt A. Lipoprotein(a)-apheresis in the light of new drug developments. *Atheroscler. Suppl.* 2017; 30: 38–43. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.025
15. Chennamsetty I., Claudel T., Kostner K.M., Baghdasaryan A., Kratky D., Levak-Frank S. et al. Farnesoid X receptor represses hepatic human APOA gene expression. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 3724–34. DOI: 10.1172/JCI45277
16. Van Capelleveen J.C., van der Valk F.M., Stroes E.S. Current therapies for lowering lipoprotein (a). *J. Lipid. Res.* 2016; 57 (9): 1612–8. DOI: 10.1194/jlr.R053066
17. Howard B.V., Rossouw J.E. Estrogens and cardiovascular disease risk revisited: the Women's Health Initiative. *Curr. Opin. Lipidol.* 2013; 24: 493–9.
18. Tsimikas S., Viney N.J., Hughes S.G., Singleton W., Graham M.J., Baker B.F. et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase I study. *Lancet.* 2015; 386: 1472–83. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61252-1
19. Rader D.J., Kastelein J.J. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2014; 129 (9): 1022–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001292
20. Waldmann E., Vogt A., Crispin A., Altenhofer J., Riks I., Parhofer K.G. Effect of mipomersen on LDL-cholesterol in patients with severe LDL-hypercholesterolaemia and atherosclerosis treated by lipoprotein apheresis (The MICA-Study). *Atheroscler.* 2017; 259: 20–5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.019
21. Nicholls S.J., Tang W.H., Scoffone H., Brennan D.M., Hartiala J., Allayee H. et al. Lipoprotein(a) levels and long-term cardiovascular risk in the contemporary era of statin therapy. *J. Lipid. Res.* 2010; 51 (10): 3055–61. DOI: 10.1194/jlr.M008961
22. Sahebkar A., Reiner Z., Simental-Mendia L.E., Ferretti G., Cicero A.F. Effect of extended-release niacin on plasma lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Metabolism.* 2016; 65 (11): 1664–78. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.08.007
23. HPS2-THRIVE Collaborative Group None, Landray M.J., Haynes R., Hopewell J.C., Parish S., Aung T. et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 203–12. DOI: 10.1056/NEJMoa1300955
24. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (17): 1279–91.

25. Kastelein J.P., Besseling J., Shah S., Bergeron J., Langslet G., Hovingh G.K. et al. Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (REALIZE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2015; 385 (9983): 2153–61.
26. Shinkai H. Cholesteryl ester transfer-protein modulator and inhibitors and their potential for the treatment of cardiovascular diseases. *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2012; 8: 323–31.
27. Sjouke B., Langslet G., Ceska R., Nicholls S.J., Nissen S.E., Öhlander M. et al. Eprotrirome in patients with familial hypercholesterolaemia (the AKKA trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet. Diabet. Endocrin.* 2014; 2 (6): 455–63. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70006-3
28. Tancevski I., Ritsch A., Eller Ph. Thyroid hormone analogues to treat dyslipidemia. *Clin. Lipid.* 2010; 5 (4): 477–80.
29. Moriarty P.M., Parhofer K.G., Babirak S.P., Cornier M.A., Duell P.B., Hohenstein B. et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur. Heart. J.* 2016; 37 (48): 3588–95. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw388
30. Raal F.J., Giugliano R.P., Sabatine M.S., Koren M.J., Blom D., Seidah N.G. et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp (a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J. Lipid. Res.* 2016; 57 (6): 1086–96. DOI: 10.1194/jlr.P065334.
31. Grützmacher P., Öhm B., Szymczak S., Dorbath C., Brzoska M., Kleinert C. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease in patients with hyperlipoproteinemia (a). *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* 2017; 12: 22–6. DOI: 10.1007/s11789-017-0090-3
32. Schettler V.J., Neumann C.L., Peter C., Zimmermann T., Julius U., Roeseler E. et al. Impact of the German Lipoprotein Apheresis Registry (DLAR) on therapeutic options to reduce increased Lp(a) levels. *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* 2015; 10: 14–20. DOI: 10.1007/s11789-015-0073-1
33. Ferreira L., Ramos M.H., Queirós J.A., Madureira A., Silveira J., Oliveria J.C. et al. Lipoprotein apheresis in the treatment of hyperlipoproteinaemia(a) with progressive cardiovascular disease: case report and review. *J. Cardiol. Clin. Res.* 2017; 5 (4): 1105.
34. Moriarty P.M., Minchew H.M., Oktona D.C. Treating lipoprotein(a)-hyperproteinemia and progressive cardiovascular disease with lipid-apheresis in North America. *JACC.* 2018; 71 (11): 1784. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)32325-8
35. Ezhov M.V., Afanasieva O.I., Il'ina L.N., Safarova M.S., Adamova I.Yu., Matchin Y.G. et al. Association of lipoprotein(a) level with short- and long-term outcomes after CABG: The role of lipoprotein apheresis. *Atheroscler. Suppl.* 2017; 30: 187–92. DOI: 10.1016/j.atherosclerosisup.2017.05.011
36. Hohenstein B., Julius U., Lansberg P., Jaeger B., Mellwig K.-P., Weiss N. et al. Rationale and design of MultiSELEct: A European Multicenter Study on the Effect of Lipoprotein(a) Elimination by lipoprotein apheresis on Cardiovascular outcomes. *Atheroscler. Suppl.* 2017; 30: 180–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosisup.2017.05.009
37. Derfler K., Steiner S., Sinzinger H. Lipoprotein-apheresis: Austrian consensus on indication and performance of treatment. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2015; 127 (15–16): 655–63. DOI: 10.1007/s00508-015-0833-4
38. Stefanutti C., Thompson G.R. Lipoprotein apheresis in the management of familial hypercholesterolaemia: historical perspective and recent advances. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2015; 17 (1): 465. DOI: 10.1007/s11883-014-0465-6
39. Szczepiorkowski Z.M., Winters J.L., Bandarenko N., Kim H.C., Linenberger M.L., Marques M.B. et al. Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J. Clin. Apher.* 2010; 25: 83–177.
40. Temizhan A., Cetin E.H., Cetin M.S., Tak B.T. Comparison of two lipid apheresis systems in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single center 3-year experience. *JACC.* 2018; 71 (11): 1780. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)32321-0
41. Абрамян М.В., Плющ М.Г., Рогальская Е.А., Назарова Е.И. Экстракорпоральные методы гемокоррекции нарушений липидного обмена у пациентов с мультифокальным атеросклерозом на до и послеоперационном этапах. *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* 2017; 18 (S3): 118.
42. Franchini M., Capuzzo E., Liunbruno G.M. Lipoprotein apheresis for the treatment of elevated circulating levels of lipoprotein(a): a critical literature review. *Blood. Transfus.* 2016; 14: 413–8. DOI: 10.2450/2015.0163-15
43. Gross E., Hohenstein B., Julius U. Effects of lipoprotein apheresis on the lipoprotein(a) levels in the long run. *Atheroscler. Suppl.* 2015; 18: 226–32.
44. Heigl F., Hettich R., Lotz N., Reeg H., Pflederer T., Osterkorn D. et al. Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL- or Lp(a) hyperlipoproteinemia: findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany. *Atheroscler. Suppl.* 2015; 18: 154–62. DOI: 10.1016/j.atherosclerosisup.2015.02.013
45. Сусеков А.В., Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Лякишев А.А., Кухарчук В.В., Покровский С.Н. Применение иммуносорбента для селективного

- снижения уровня липопротеида(а) у больных с коронарным атеросклерозом. *Кардиология*. 1992; 32 (11–12): 52–6.
46. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Плющ М.Г., Самсонова Н.Н., Назарова Е.И., Ступченко О.С. Новые медицинские технологии в сердечно-сосудистой хирургии. Лечение атеросклероза и его осложнений методом Н.Е.Л.Р.-афереза. *Креативная кардиология*. 2009; 3 (2): 98–117.
47. Seidel D., Wieland H. Ein neues verfahren zur selektiven messung und extrakorporalen elimination von low-density lipoproteinen. *J. Clin. Chem. Clinical. Biochem.* 1982; 20: 684–5.
48. Agishi T. Technical aspects of double filtration plasmapheresis. *Plasma. Ther. Transfus. Technol.* 1983; 4: 397–404.
49. Klingel R., Fassbender T., Fassbender C., Gohlen B. From membrane differential filtration to lipidfiltration: technological progress in low-density lipoprotein apheresis. *Ther. Apher. Dial.* 2003; 7 (3): 350–8. DOI: 10.1046/j.1526-0968.2003.00062.x
50. Bisoendial R.J., Boekholdt S.M., Vergeer M., Stroes E.S., Kastelein J.J. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *Eur. Heart. J.* 2010; 31: 2087–91.
51. Тишко В.В., Бельских А.Н., Тыренко В.В., Сизов Д.Н., Соколов А.А., Захаров М.В. и др. Влияние программного применения каскадной плазмофильтрации на метаболизм липидов у пациентов с липопротеид(а)-гиперлипидемией после коронарного стентирования. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2014; 3 (47): 7–11.
- et al. Specific Lp(a) apheresis: A tool to prove lipoprotein(a) atherogenicity. *Atheroscler. Suppl.* 2017; 30: 166–73. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.004
8. Jaeger B.R., Richter Y., Nagel D., Heigl F., Vogt A., Roeseler E. et al. Group of Clinical Investigators. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2009; 6: 229–39.
9. Vogt A. Hyperlipoproteinaemia(a) – apheresis and emerging therapies. *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* 2017; 12: 12–7. DOI: 10.1007/s11789-017-0083-2
10. Roeseler E., Julius U., Heigl F., Spitthoever R., Heutling D., Breitenberger P. et al. Lipoprotein apheresis for lipoprotein(a)-associated cardiovascular disease: prospective 5 years of follow-up and apolipoprotein(a) characterization. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36 (9): 2019–27. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307983
11. Yaroustovsky M.B., Abramyan M.V. Significance of lipoprotein (a) in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Creative Cardiology*. 2019; 13 (1): 40–51 (in Russ.).
12. Boffa M.B. Emerging therapeutic options for lowering of lipoprotein (a): implications for prevention of cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2016; 18: 69. DOI: 10.1007/s11883-016-0622-1
13. Hoover-Plow J., Huang M. Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets. *Met. Clinical. Experiment.* 2013; 62: 479–91. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.07.024
14. Vogt A. Lipoprotein(a)-apheresis in the light of new drug developments. *Atheroscler. Suppl.* 2017; 30: 38–43. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.025
15. Chennamsetty I., Claudel T., Kostner K.M., Baghdasaryan A., Kratky D., Levak-Frank S. et al. Farnesoid X receptor represses hepatic human APOA gene expression. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 3724–34. DOI: 10.1172/JCI45277
16. Van Capelleveen J.C., van der Valk F.M., Stroes E.S. Current therapies for lowering lipoprotein (a). *J. Lipid. Res.* 2016; 57 (9): 1612–8. DOI: 10.1194/jlr.R053066
17. Howard B.V., Rossouw J.E. Estrogens and cardiovascular disease risk revisited: the Women’s Health Initiative. *Curr. Opin. Lipidol.* 2013; 24: 493–9.
18. Tsimikas S., Viney N.J., Hughes S.G., Singleton W., Graham M.J., Baker B.F. et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet.* 2015; 386: 1472–83. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61252-1
19. Rader D.J., Kastelein J.J. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2014; 129 (9): 1022–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001292

20. Waldmann E., Vogt A., Crispin A., Altenhofer J., Riks I., Parhofer K.G. Effect of mipomersen on LDL-cholesterol in patients with severe LDL-hypercholesterolaemia and atherosclerosis treated by lipoprotein apheresis (The MICA-Study). *Atheroscler.* 2017; 259: 20–5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.019
21. Nicholls S.J., Tang W.H., Scoffone H., Brennan D.M., Hartiala J., Allayee H. et al. Lipoprotein(a) levels and long-term cardiovascular risk in the contemporary era of statin therapy. *J. Lipid. Res.* 2010; 51 (10): 3055–61. DOI: 10.1194/jlr.M008961
22. Sahebkar A., Reiner Z., Simental-Mendia L.E., Ferretti G., Cicero A.F. Effect of extended-release niacin on plasma lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Metabolism.* 2016; 65 (11): 1664–78. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.08.007
23. HPS2-THRIVE Collaborative Group None, Landray M.J., Haynes R., Hopewell J.C., Parish S., Aung T. et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 203–12. DOI: 10.1056/NEJMoa1300955
24. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (17): 1279–91.
25. Kastelein J.P., Besseling J., Shah S., Bergeron J., Langslet G., Hovingh G.K. et al. Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (REALIZE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2015; 385 (9983): 2153–61.
26. Shinkai H. Cholesteryl ester transfer-protein modulator and inhibitors and their potential for the treatment of cardiovascular diseases. *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2012; 8: 323–31.
27. Sjouke B., Langslet G., Ceska R., Nicholls S.J., Nissen S.E., Öhlander M. et al. Eprotrirome in patients with familial hypercholesterolaemia (the AKKA trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet. Diabet. Endocrin.* 2014; 2 (6): 455–63. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70006-3
28. Tancevski I., Ritsch A., Eller Ph. Thyroid hormone analogues to treat dyslipidemia. *Clin. Lipid.* 2010; 5 (4): 477–80.
29. Moriarty P.M., Parhofer K.G., Babirak S.P., Cornier M.A., Duell P.B., Hohenstein B. et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur. Heart. J.* 2016; 37 (48): 3588–95. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw388
30. Raal F.J., Giugliano R.P., Sabatine M.S., Koren M.J., Blom D., Seidah N.G. et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp (a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J. Lipid. Res.* 2016; 57 (6): 1086–96. DOI: 10.1194/jlr.P065334
31. Grützmacher P., Öhm B., Szymczak S., Dorbath C., Brzoska M., Kleinert C. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease in patients with hyperlipoproteinemia (a). *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* 2017; 12: 22–6. DOI: 10.1007/s11789-017-0090-3
32. Schettler V.J., Neumann C.L., Peter C., Zimmermann T., Julius U., Roeseler E. et al. Impact of the German Lipoprotein Apheresis Registry (DLAR) on therapeutic options to reduce increased Lp(a) levels. *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* 2015; 10: 14–20. DOI: 10.1007/s11789-015-0073-1
33. Ferreira L., Ramos M.H., Queirós J.A., Madureira A., Silveira J., Oliveria J.C. et al. Lipoprotein apheresis in the treatment of hyperlipoproteinaemia(a) with progressive cardiovascular disease: case report and review. *J. Cardiol. Clin. Res.* 2017; 5 (4): 1105.
34. Moriarty P.M., Minchew H.M., Oktona D.C. Treating lipoprotein(a)-hyperproteinemia and progressive cardiovascular disease with lipid-apheresis in North America. *JACC.* 2018; 71 (11): 1784. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)32325-8
35. Ezhov M.V., Afanasieva O.I., Il'ina L.N., Safarova M.S., Adamova I.Yu., Matchin Y.G. et al. Association of lipoprotein(a) level with short- and long-term outcomes after CABG: The role of lipoprotein apheresis. *Atheroscler. Suppl.* 2017; 30: 187–92. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.011
36. Hohenstein B., Julius U., Lansberg P., Jaeger B., Mellwig K.-P., Weiss N. et al. Rationale and design of MultiSELEct: A European Multicenter Study on the Effect of Lipoprotein(a) Elimination by lipoprotein apheresis on Cardiovascular outcomes. *Atheroscler. Suppl.* 2017; 30: 180–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.009
37. Derfler K., Steiner S., Sinzinger H. Lipoprotein-apheresis: Austrian consensus on indication and performance of treatment. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2015; 127 (15–16): 655–63. DOI: 10.1007/s00508-015-0833-4
38. Stefanutti C., Thompson G.R. Lipoprotein apheresis in the management of familial hypercholesterolaemia: historical perspective and recent advances. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2015; 17 (1): 465. DOI: 10.1007/s11883-014-0465-6
39. Szczepiorkowski Z.M., Winters J.L., Bandarenko N., Kim H.C., Linenberger M.L., Marques M.B. et al. Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J. Clin. Apher.* 2010; 25: 83–177.
40. Temizhan A., Cetin E.H., Cetin M.S., Tak B.T. Comparison of two lipid apheresis systems in



- patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single center 3-year experience. *JACC*. 2018; 71 (11): 1780. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)32321-0
41. Abramyan M.V., Plyushch M.G., Rogal'skaya E.A., Nazarova E.I. Blood purification for the treatment of lipid metabolism disorders in patients with multifocal atherosclerosis. *The Bulletin of Bakoulev Center for Cardiovascular Diseases*. 2017; 18 (S3): 118 (in Russ.).
42. Franchini M., Capuzzo E., Liumbruno G.M. Lipoprotein apheresis for the treatment of elevated circulating levels of lipoprotein(a): a critical literature review. *Blood. Transfus.* 2016; 14: 413–8. DOI: 10.2450/2015.0163-15
43. Gross E., Hohenstein B., Julius U. Effects of lipoprotein apheresis on the lipoprotein(a) levels in the long run. *Atheroscler. Suppl.* 2015; 18: 226–32.
44. Heigl F., Hettich R., Lotz N., Reeg H., Pflederer T., Osterkorn D. et al. Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL- or Lp(a) hyperlipoproteinemia: findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany. *Atheroscler. Suppl.* 2015; 18: 154–62. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.013
45. Yaroustovsky M.B., Abramyan M.V., Plyushch M.G., Samsonova N.N., Nazarova E.I., Stupchenko O.S. New medical technologies in cardiovascular surgery. Treatment of atherosclerosis and its complications by the method of H.E.L.P.-apheresis. *Creative Cardiology*. 2009; 3 (2): 98–117 (in Russ.).
46. Susekov A.V., Afanas'eva O.I., Adamova I.Yu., Lyakishev A.A., Kukharchuk V.V., Pokrovskiy S.N. Use of immunosorption for selective decrease of lipoprotein(a) levels in patients with coronary atherosclerosis. *Kardiologiya*. 1992; 32 (11–12): 52–6 (in Russ.).
47. Seidel D., Wieland H. Ein neues verfahren zur selektiven messung und extrakorporalen elimination von low-density lipoproteinen. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1982; 20: 684–5.
48. Agishi T. Technical aspects of double filtration plasmapheresis. *Plasma. Ther. Transfus. Technol.* 1983; 4: 397–404.
49. Klingel R., Fassbender T., Fassbender C., Gohlen B. From membrane differential filtration to lipidfiltration: technological progress in low-density lipoprotein apheresis. *Ther. Apher. Dial.* 2003; 7 (3): 350–8. DOI: 10.1046/j.1526-0968.2003.00062.x
50. Bisoendial R.J., Boekholdt S.M., Vergeer M., Stroes E.S., Kastelein J.J. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *Eur. Heart. J.* 2010; 31: 2087–91.
51. Tishko V.V., Bel'skikh A.N., Tyrenko V.V., Sizov D.N., Sokolov A.A., Zakharov M.V. et al. Effect of application of software cascade plasma filtration on lipid metabolism in patients with lipoprotein (a)-hyperlipoproteidemy after coronary stenting. *Herald of the Russian Military Medical Academy*. 2014; 3 (47): 7–11 (in Russ.).

Поступила 31.05.2019

Принята к печати 05.06.2019