

Применение афереза липопротеидов при атеросклерозе и его осложнениях

М. С. Сафарова, О. И. Афанасьева
ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

Абстракт

Дислипидемии играют ключевую роль в определении сердечно-сосудистого риска. Терапия статинами, направленная на снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, позволяет снизить риск развития ишемических событий на 30%. Однако у части больных по причине непереносимости статинов или генетических аномалий липидного обмена не удается поддерживать оптимальный уровень липидного спектра. В настоящем обзоре представлено описание методов экстракорпорального удаления липопротеидов, особенности и ограничения их применения. Показаны результаты клинических исследований с применением афереза липопротеидов у больных, резистентных к стандартной медикаментозной терапии, изложены показания для данного вида лечения больных атеросклерозом.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, аферез липопротеидов, АНП аферез, наследственные гиперлипидемии, непереносимость статинов, липопротеид(а).

Application of lipoprotein apheresis in atherosclerosis and its complications

M.S. Safarova, O.I. Afanasieva
Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

Dyslipidemias play the key role in determining cardiovascular risk. Statin therapy targeting low density lipoprotein cholesterol provides the relative risk reduction of cardiovascular outcomes of 30%. However because of statin intolerance or hereditary disorders of lipid metabolism some patients fail to achieve optimal level of lipid parameters. In this review, description of modern methods for extracorporeal lipoprotein elimination with their features and limitations are highlighted. With respect to actual results of clinical investigations, implications of lipoprotein apheresis in patients resistant to conservative therapy are described. According to contemporary international guidelines, the indications for lipoprotein apheresis were critically revised.

Keywords: atherosclerosis, coronary heart disease, lipoprotein apheresis, LDL apheresis, hereditary hyperlipidemias, lipoprotein(a).

Введение

Анализ эпидемиологических данных показывает, что гиперлипидемия является основной причиной развития коронарных событий. В крупном популяционном исследовании INTERHEART с участием 30 000 пациентов из 52 стран дислипидемия была наиболее распространенным и значимым из модифицируемых факторов риска развития инфаркта миокарда (ИМ) на территории большинства географических регионов [1]. Известно, что нарушения липидного метаболизма играют роль в патогенезе атеросклероза как за счет изменений в уровне липопротеидов, так и их функциональной активности. Накопленная за последние десятилетия доказательная база в отношении прогностической роли общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в развитии атеросклероза и его осложнений сделала данные биомаркеры основополагающими в стратификации риска ишемических событий и выборе липотропной

терапии. Многоцентровые рандомизированные исследования демонстрируют значимую клиническую эффективность статинов в снижении сердечно-сосудистого риска до 30 % [2]. Согласно современным рекомендациям экспертов, адекватное снижение ХС ЛНП с помощью статинов является основой как первичной, так и вторичной профилактики. Препараты этой группы приводят к снижению концентрации ХС ЛНП на 30–50% в зависимости от дозы и типа статина. Однако удвоение дозы статинов ассоциируется с более скромным эффектом в виде дополнительного уменьшения уровня ХС ЛНП в среднем на 6% — феномен, известный как «правило шести» [3].

В национальных и европейских рекомендациях подчеркивается важность поддержания целевых уровней липидного профиля [4, 5]. Однако, как показывают данные многонациональной программы EUROASPIRE III, рекомендации не реализуются на практике. Так, в Российской Федерации 76,6 % больных с диагнозом ИБС имели уровень

ОХС > 4,5 ммоль/л, ХС ЛНП > 2,5 ммоль/л определялся у 80,7%, низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и повышенные значения триглицеридов (ТГ) у 37% [6]. Помимо низкой приверженности больных к лечению, мы считаем, что существуют еще две важные причины невозможности оптимального контроля ХС ЛНП. Во-первых, до 10 % больных не переносят лечение статинами по причине миопатий [7]. Во-вторых, генетические anomalies липидного обмена часто недооцениваются в клинической практике.

Изучение дополнительных (помимо терапии статинами) подходов к лечению нарушений ли-

пидного обмена с целью снижения резидуального риска является актуальным направлением в лечении ИБС.

История вопроса

Терапевтический аферез – это медицинская процедура, при которой кровь больного выводится в экстракорпоральный контур и проходит через медицинское устройство, позволяющее удалить один или несколько патогенных компонентов с терапевтической целью (рисунок 1).

Методы терапевтического афереза можно под-

Рисунок 1. Специфический ЛНП аферез.



Примечание: В процессе процедуры кровь больного поступает в плазмосепаратор, где происходит ее разделение на два потока: форменных элементов и плазмы. Клетки крови возвращаются больному через возвратную магистраль. Плазма с помощью насоса поступает в иммуносорбционную колонку, которая высокоспецифично связывает атерогенные апоВ-содержащие липопротеиды. Затем очищенная плазма соединяется с клетками крови и возвращается пациенту.

разделить на неселективные, селективные и специфические. Процедура плазмафереза – удаление плазмы с сохранением клеток крови была впервые предложена в начале XX века, когда в 1914 г. вышли 2 публикации разных исследовательских групп, причем одна из этих работ принадлежала профессорам военно-медицинской академии Санкт-Петербурга В. А. Юревичу и Н.К. Розенбергу [8, 9]. Первый случай применения терапевтического афереза для

лечения больного с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) был опубликован в 1967 г. [10]. В 1975 г. было показано, что лечение больных с СГХС с помощью плазмафереза приводит к уменьшению степени выраженности ангинальных симптомов и переходу холестерина из тканей в сосудистое русло [11]. В 1980 г. эти же авторы отметили, что применение плазмафереза при СГХС в течение 2–3 лет сопровождается уменьшением ксантом и табилиза-

цией коронарного атеросклероза у больных ИБС по сравнению с их братьями/сестрами, не получавшими лечения [12]. С этого времени началось интенсивное развитие экстракорпоральных технологий для лечения больных с нарушением липидного обмена – ЛНП афереза или афереза липопротеидов.

Показания для афереза липопротеидов

Американская организация по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) в 2001 г. одобрила применение ЛНП афереза у 3 групп больных: 1) с гомозиготной СГХС при уровне ХС ЛНП > 13 ммоль/л (> 500 мг/дл); 2) с гетерозиготной СГХС при уровне ХС ЛНП $> 7,8$ ммоль/л (> 300 мг/дл); 3) с гетерозиготной СГХС при наличии документированной ИБС и ХС ЛНП $> 5,2$ ммоль/л (> 200 мг/дл). Во всех случаях больные должны находиться на фоне максимально переносимой гиполипидемической терапии [13]. С 2004 г. в Испании ЛНП аферез рекомендован больным с гомозиготной формой СГХС как жизненно необходимый метод лечения. Эксперты также рекомендуют проводить аферез у больных с гетерозиготной формой СГХС и ИБС при уровне ХС ЛНП $> 4,2$ ммоль/л или при снижении уровня ХС ЛНП менее чем на 40% на фоне максимальной липидснижающей терапии [14]. Согласно рекомендациям HEART-UK (Великобритания), у гомозиготных больных СГХС при уровне ХС ЛНП более 9 ммоль/л (348 мг/дл) или снижении ХС ЛНП менее чем на 50% на фоне липидснижающей терапии, необходимо проводить аферез в ранние сроки заболевания, в том числе у детей младше 7 лет. Американские специалисты также считают, что комбинация высоких доз статинов, ингибиторов абсорбции холестерина и ЛНП афереза являются важнейшими компонентами терапии детей, страдающих гомозиготной СГХС [15]. Британские эксперты расширили показания для афереза липопротеидов, включив в них не только больных с гетерозиготной СГХС, но и больных с высокой гиперхолестеринемией при наличии отягощенного семейного анамнеза и прогрессирующего течения ИБС на фоне медикаментозного лечения. Поскольку повышенный уровень липопротеида(а) [Лп(а)] дополнительно увеличивает риск осложнений атеросклероза у больных, уже имеющих высокий риск по причине СГХС, показанием для направления на аферез липопротеидов следует считать сочетание высокой гиперхолестеринемии и Лп(а) > 60 мг/дл у больных с рецидивирующими ишемическими событиями, несмотря на терапию статинами. В обновленной версии рекомендаций по лечению больных СГХС ЛНП аферез показан больным рефрактерным к липидснижающей терапии и с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [16]. По мнению немецких экспертов, проведение ЛНП афереза целесообразно у всех больных высоко-го и очень высокого риска с непереносимостью

статинов [17]. Американское общество по аферезу (2010 г.) выделяет следующие показания для проведения ЛНП афереза: гомозиготная форма СГХС, гетерозиготная форма при уровне ХС ЛНП $> 7,8$ ммоль/л (300 мг/дл) или при наличии ИБС, ИБС и Лп(а) > 60 мг/дл, на индивидуальной основе рассмотрение вопроса у больных с панкреатитом, обусловленным гипертриглицеридемией [18].

В 2012 г. члены Немецкой рабочей группы по Аферезу (AWG) выпустили консенсус по лечению больных с тяжелыми формами гиперлипидемий. Согласно этому документу, аферез липопротеидов должен быть назначен больным, у которых нефармакологические методы и оптимальная медикаментозная терапия оказались неэффективны в течение 3 месяцев, в следующих клинических ситуациях:

1) в рамках первичной профилактики у больных СГХС с уровнем ХС ЛНП $> 4,2$ ммоль/л (160 мг/дл) и сердечно-сосудистых заболеваний у близких родственников;

2) в рамках вторичной профилактики у больных с рецидивами сердечно-сосудистых осложнений и уровнем ХС ЛНП $> 3,1$ – $3,4$ ммоль/л (120–130 мг/дл);

3) в рамках вторичной профилактики у больных с прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний и Лп(а) > 60 мг/дл, независимо от уровня ХС ЛНП [19].

По мнению экспертов, решение о направлении больных на ЛНП аферез может быть принято одним из специалистов: кардиологом, липидологом или нефрологом, а само проведение процедур афереза липопротеидов рекомендовано в специализированных липидных клиниках, центрах гемодиализа или трансфузии крови при наличии квалифицированного медицинского персонала. Необходимо подчеркнуть, что в Германии экстракорпоральное лечение у перечисленных выше категорий больных оплачивается страховыми компаниями.

В Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена абсолютным показанием к проведению ЛНП афереза являются гомозиготная форма СГХС и тяжелое течение гетерозиготной СГХС при недостаточной эффективности медикаментозной терапии или ее плохой переносимости (уровень доказательности и класс рекомендации по европейской системе IC). У больных ИБС, в частности поле операций по реваскуляризации миокарда, с рефрактерной к медикаментозной терапии гиперхолестеринемией, в том числе при уровне Лп(а) ≥ 60 мг/дл (IIaC).

С нашей точки зрения, большое значение имеет создание российских регистров больных с СГХС и больных, получающих лечение методом афереза липопротеидов. Следует отметить, что подобные регистры уже существуют в Швеции, Франции, Германии, Италии, Канаде и США, что позволяет совершенствовать подходы к лечению таких больных.

В популяции детей и подростков на терапии стати-

нами доступны результаты лишь небольшого числа исследований с коротким периодом наблюдения, поэтому включение детей, получающих лечение статинами, в такие регистры является актуальным. Показано, что ЛНП аферез может безопасно проводиться у детей с СГХС с ранних лет с целью достижения ХС ЛНП $< 3,5$ ммоль/л [22, 23]. Есть указания на случаи начала липидснижающей терапии в младенчестве. Например, у пациента с гомозиготной СГХС (рецептор негативной) липотропная терапия была начата в возрасте 10 месяцев с последующим переходом на комбинацию статина, холестирамина и ЛНП афереза [24]. Длительное наблюдение за этим больным показало, что в возрасте 34 лет у него не было никаких проявлений атеросклероза аорты или коронарных артерий. В возрасте 30 лет ему была выполнена эндартерэктомия из левой сонной артерии. В свою очередь, его брат перенес ряд сердечно-сосудистых осложнений в возрасте 3 и 10 лет, и лишь только после этого у него была начата гиполипидемическая терапия. Важно, что во всех зафиксированных случаях раннего начала терапии аферезом (в возрасте до 6-7 лет) и его последующего продолжения (в течение 20 лет), не наблюдалось отклонений в психосоматическом развитии больных [25].

При проведении одной процедуры ЛНП афереза у взрослых больных с гомозиготной формой СГХС рекомендуется снижать уровни ОХС $\geq 65\%$ или ХС ЛНП $\geq 70\%$ относительно исходного значения. У больных с гетерозиготной формой СГХС рекомендуемый уровень ХС ЛНП между процедурами не должен превышать 2,6 ммоль/л (или среднее снижение $> 60\%$ по сравнению с исходным значением до процедуры) [14, 26].

Методы афереза липопротеидов

В ходе афереза липопротеидов происходит удаление из кровотока пациента атерогенных классов липопротеидов ЛНП, Лп(а) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП). По специфичности удаления данных компонентов аферез липопротеидов можно подразделить на ЛНП аферез, удаляющий из кровотока все апоВ-содержащие липопротеиды, и Лп(а)-аферез, специфично удаляющий только Лп(а) на колонках с иммуносорбентом.

Существующие коммерческие системы для афереза липопротеидов из крови человека также можно подразделить на несколько групп по принципу удаления липопротеидов:

1. Каскадная плазмофильтрация (КПФ) с использованием фильтров Evaflex® «KAWASUMI» (Япония) и Cascadeflo® «ASAHI» (Япония).
2. Иммуносорбция (ИС) на колонках LDL TheraSorb®, «Myltenyi Biotec» (Германия); ЛНП Липопак® и Лп(а) Липопак®, «ПОКАРД» (Россия).
3. Гепарин-индуцированная экстракорпоральная ЛНП-преципитация (Н.Е.Л.Р.) – система Н.Е.Л.Р.®,

«B.Braun» (Германия).

4. Адсорбция на полианионных сорбентах на основе:

а) декстран-сульфата – колонки Liposorber® LA-15, Liposorber® D, «Kaneka» Corporation (Япония),

б) модифицированного полиакрилата – система DALI®, «Fresenius» (Германия); Lipocollect®, «Medicollect» (Германия).

Большинство из перечисленных систем для ЛНП афереза предназначены для плазмоперфузии и, следовательно, требуют наличия стадии плазмосепарации, т.е. отделения плазмы от клеток крови. Только две системы – DALI® и Liposorber® D пригодны для перфузии цельной крови, в связи с чем являются более простыми в использовании. Процедуры афереза осуществляются на фоне гипокоагуляции, при этом в качестве антикоагулянтов применяют гепарин или цитрат, а также их сочетание. Для обеспечения адекватного кровотока через сорбенты обычно используется периферический венозный доступ, реже устанавливаются артериовенозные фистулы [27]. В среднем за одну процедуру ЛНП афереза обрабатывается от 3 500 до 7 000 мл плазмы и до 10 000 мл цельной крови при гемоперфузии. Продолжительность одной процедуры составляет в среднем 2–4 ч. Периодичность проведения ЛНП афереза определяется индивидуально на основании исходного уровня липидов и ответа больного на лечение, и колеблется от 1 раза в неделю до 2 раз в месяц, возможны и более продолжительные перерывы.

Каскадная плазмофильтрация. Метод был разработан в 1980 г. [28] и заключается в удалении атерогенных липопротеидов в зависимости от размера частиц. Система состоит из двух фильтров с порами различных размеров. Первый фильтр используется для плазмосепарации и отделяет плазму от клеток крови, однако с этой же целью может быть использован и плазмосепаратор центрифужного типа. Низкомолекулярные компоненты плазмы и электролиты, а также глобулярные белки и частицы с диаметром менее 15 нм (альбумин, иммуноглобулины и ЛВП) в составе плазмофильтрата проходят через поры второго фильтра и возвращаются больному вместе с форменными элементами крови. Современные разработки, использующие плазмосепараторы, обеспечивающие подогрев плазмы до 38°C (OctoNova®, Diamed; Кельн, Германия) позволяют увеличить эффективность процедуры, также несколько уменьшить потери ЛВП [29].

Экстракорпоральная гепарин-индуцированная преципитация ЛНП (система Н.Е.Л.Р.). Исторически, приоритет в создании сорбента для селективного удаления ЛНП принадлежит канадскому исследователю Р. Lupien. Основываясь на способности частиц ЛНП взаимодействовать с гепарином [30], он синтезировал гепарин-агарозу и впервые использовал ее для лечения пациентов

с гомозиготной формой СГХС. В 1983 г. Wieland и Seidel представили систему H.E.L.P. Secura® [31]. В экстракорпоральном контуре плазма смешивается в соотношении 1:1 с 0,3 М раствором ацетатного буфера (рН 4,8), содержащего гепарин в концентрации 100 Ед/мл. При рН смеси 5,12 происходит осаждение апоВ100 содержащих липопротеидов и фибриногена. Избыток гепарина в плазме адсорбируется на колонке с диэтиламиноэтилцеллюлозой. Физиологический уровень рН и удаление избытка жидкости достигается с помощью диализа и ультрафильтрации. Более новая версия H.E.L.P. Futura® с аппаратом Plasmatec Futura® («V. Braun», Германия) позволяет автоматизировать выполнение ряда операций, что в значительной мере облегчает проведение процедуры и работу с системой [32].

Адсорбция ЛНП на колонках с декстран-сульфатом (ДС). В 1987 г. Mabuchi с соавт. опубликовали свои данные по использованию декстран-сульфат целлюлозы для сорбции ЛНП [33]. В основе взаимодействия лежит способность положительно заряженных участков апоВ100 связываться с отрицательно заряженными полианионами – в данном случае декстрансульфатом. В настоящее время компания «Kaneka», Япония, производит два типа колонок с декстран-сульфат целлюлозой: для плазмсорбции – Liposorber® LA-15 и для гемосорбции – Liposorber® D. При проведении плазмсорбции на колонках LA-15, как правило, используются две колонки. После насыщения первой колонки 500 мл плазмы, ток плазмы переключается на другую колонку, а первая регенерируется 4,1 % раствором хлорида натрия. Такая методика попеременного использования двух колонок в процедуре афереза получила название «твиновой» технологии и позволяет обрабатывать любой объем плазмы. Однако колонки предусмотрены для многократной регенерации только в течение одной процедуры.

Увеличение размера гранул целлюлозной матрицы до размеров 240 мкм, позволило создать на основе декстран-сульфата сорбент для перфузии цельной крови Liposorber® D. Сорбент обладает высокой сорбционной емкостью, хорошей биосовместимостью, что позволяет безопасно и эффективно удалять атерогенные липопротеиды непосредственно из крови человека [34]. С технической точки зрения, такая система для гемоперфузии имеет большее преимущество перед существующими методами плазмсорбции, поскольку не требует стадии плазмосепарации. В настоящее время колонки с декстран-сульфатом для прямой гемоперфузии объемом 750 и 1000 мл (Liposorber® DL-75, DL-100) позволяют эффективно удалять все апоВ-содержащие липопротеиды непосредственно из крови человека, практически не оказывая влияния на уровень ХС ЛВП и клеточные элементы крови. Колонки являются одноразовыми, что несколько ограничивает эффективность

их использования.

Система для прямой элиминации ЛНП из крови человека (DALI®). Впервые процедура ЛНП афереза с возможностью перфузии цельной крови была описана в 1993 г. Bosch с соавт. [35]. При проведении процедуры ЛНП-гемоперфузии на колонках DALI® не требуется разделения крови на плазму и клеточные элементы. Кровь проходит через колонку с полиакриламидными гранулами размером 150-200 мкм, покрытыми отрицательно заряженным полиакрилатом. Кроме липопротеидов, колонки DALI® связывают положительно заряженные ионы кальция и магния, а также ряд других компонентов плазмы. Колонки являются одноразовыми и не предусматривают регенерации, поэтому, несмотря на их значительный объем 750 и 1000 мл, в процедуре используются две колонки, подключенные последовательно. Несомненным достоинством системы является простота использования, которая нивелирует некоторые недостатки сорбента, включая структуру и гетерогенность размера гранул, обуславливающую большую вероятность генерации микрочастиц [36, 37]. На основе полиакрилата недавно был создан еще один тип колонок для ЛНП афереза – Lipocollect® («Medicollect», Германия) [38]. Колонки разработаны для плазмперфузии, предусматривают многократное использование и регенерацию в процессе процедуры с помощью прибора ADAсорб («Medicap» Ulrichstein, Германия).

Иммунносорбция. В 1981 г. Stoffel с соавт. впервые применили иммунносорбцию для специфического удаления апоВ-содержащих липопротеидов [39]. При проведении процедуры иммунносорбции в контур экстракорпорального кровообращения включаются две колонки с агарозным гелем, с иммобилизованными поликлональными антителами барана, специфичными к ЛНП человека [40]. Аналогичная иммунносорбционная система для медицинских целей была разработана учеными из Института Экспериментальной Кардиологии ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ [41]. В течение цикла адсорбции 1000–1500 мл плазмы проходит через одну колонку, в то время как другая колонка регенерируется. Колонки пригодны для многократного использования и могут применяться в течение нескольких лет (до 60 раз). В настоящее время доступны колонки LDL TheraSorb® («MyltenyiBiotec», Германия) и ЛПН Липолак® («ПОКАРД», Россия). Использование «твиновой технологии» позволяет достичь практически неограниченной сорбционной емкости и, следовательно, эффективность удаления ЛНП лимитируется только временем проведения процедуры.

Влияние ЛНП афереза на параметры липидного профиля

В таблице 1 представлены эффекты различных систем для ЛНП афереза на показатели липидного

Таблица 1. Влияние различных систем ЛНП афереза на показатели липидного профиля (процент снижения непосредственно после процедуры).

Процедура/Параметр	КПФ	ИС	Н.Е.Л.Р	ДС	DAI
Общий ХС, %	43–57	49–68	42–54	48–68	49–61
ХС ЛНП, %	42–62	54–82	55–61	49–85	53–76
ХС ЛВП, %	6–42	7–27	0–19	4–32	5–31
Лп(а), %	53–60	51–72	55–68	19–70	28–74
ТГ, %	37–57	34–49	20–61	26–64	29–40

Примечание: КПФ – каскадная плазмофильтрация, ИС – иммунсорбция, ДС – адсорбция ЛНП декстран сульфатом, Н.Е.Л.Р – экстракорпоральная гепарин-индуцированная преципитация ЛНП, DAI – прямая адсорбция липопротеидов (гемоперфузия). ХС – холестерин, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, Лп(а) – липопротеид(а), ТГ – триглицериды. Высокая вариабельность значений, по всей видимости, обусловлена различием в объемах обработанной плазмы или циркулирующей плазмы в анализируемых работах [42].

спектра.

В ходе процедуры ЛНП афереза в среднем не менее 60% апоВ-содержащих липопротеидов удаляется непосредственно за время одной процедуры. Общим правилом является то, что чем выше исходный уровень удаляемых компонентов, тем существеннее наблюдаемый эффект. По данным ряда исследователей восстановление исходного уровня ЛНП и Лп(а) происходит в течение 8–13 дней [43]. Проведение процедур ЛНП афереза на фоне терапии статинами значительно улучшает эффективность лечения, в том числе у больных с наиболее тяжелыми формами дислипидемий, таких как гомозиготная форма СГХС [44]. Продолжительное лечение приводит к стабильному снижению уровня ХС ЛНП на 20–40% по сравнению с начальным периодом [45, 46]. ЛНП аферез значительно снижает уровень окисленных ЛНП [47], а также мелких и плотных более атерогенных частиц ЛНП, за счет чего увеличивалось относительное содержание в крови крупных ЛНП [48]. Несмотря на влияние на количественный и качественный состав атерогенных липопротеидов, ЛНП аферез не оказывает воздействия на секрецию и катаболизм апоВ [49].

В РКНПК был предложен метод сочетанного афереза липидов с использованием сорбентов разной специфичности, что позволяло учитывать индивидуальные особенности липидного профиля крови больного. В частности, для больных со значимо повышенным уровнем как ЛНП, так и Лп(а), использование двух типов иммунсорбционных колонок позволило добиться наиболее оптимального результата. Такой сочетанный аферез на колонках ЛНП Липопак® и Лп(а) Липопак® («ПОКАРД», Россия) у больных ИБС с уровнями Лп(а) 100 мг/дл и ОХС 300 мг/дл сопровождался снижением уровней ОХС на 56±4%, ХС ЛНП на 63±15%, Лп(а) на 65±16%, ХС ЛОНП на 61±33%, ТГ на 75±15%, ХС ЛВП на 3±3% [50].

В большинстве клинических исследований, непосредственно после процедуры ЛНП афереза наблюдали снижение ЛВП на 5–29% [29], что отчасти можно объяснить феноменом гемодилюции, а также активацией печеночной триглицерид-липазы и снижением активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы [40]. После сеанса афереза уровень ХС ЛВП восстанавливается в течение суток, причем длительное проведение процедур приводит к постепенному увеличению уровня ЛВП к исходному [51]. Снижение уровня ТГ связано с фактом наличия апоВ в частицах ЛОНП и активации ЛХАТ или липопротеиновой липазы, индуцированной высокими дозами гепарина, используемого во время процедур афереза [52]. Концентрация ТГ, также как и ЛВП, восстанавливается в течение 24ч [43]. В ходе ЛНП афереза наблюдается снижение таких белков как апоС-III и апоЕ на 40–50% [53]. Уровень Лп(а) снижается на 50% и более в зависимости от типа используемой системы [54].

К другим положительным эффектам ЛНП афереза относят улучшение функции эндотелия, микроциркуляции и миокардиальной перфузии. Процедура ЛНП афереза сопровождается снижением уровня окисленных ЛНП в среднем на 65%, СРБ на 10–80%, Лп-ФЛА2 на 22%. Восстановление уровня провоспалительных маркеров происходит примерно в течение суток с тенденцией к их снижению при регулярном проведении процедур. Таким образом, как и для статинов, для ЛНП афереза свойственны плейотропные эффекты, заключающиеся в снижении концентрации большого спектра провоспалительных и прокоагуляционных маркеров [55].

Данные клинических исследований с использованием афереза липопротеидов

Видимые эффекты афереза липопротеидов

Таблица 2. Динамика ангиографических показателей в зависимости от лечения в исследованиях с участием больных СГХС.

Исследование	Лечение	N	Наблюдение, лет	Процент снижения ХС ЛНП	Прогрессия, %	Регрессия/ стабилизация, %
Type II	Диета	57	5	-5	49	51
SCOR		32	2	-12	41	59
Среднее		89	3,5	-7,5	46±5	54±5
Type II	Липид- снижающие препараты	59	5	-26	32	68
SCOR		40	2	-39	20	80
FHRS		19	2	-44	21	79
LAARS		21	2	-47	52	48
L-CAPS		11	2	-34	64	34
Среднее		150	2,6	-35	33±15	67±15
Waidner	Аферез	25	3	-58	32	68
FHRS		20	2	-53	10	90
LAARS		21	2	-63	43	57
Richter		23	4,6	-51	0	100
L-CAPS		25	2	-43	8	92
Среднее		114	2,7	-53	18±18	82±18

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Данные оценивались визуально или с использованием количественного ангиографического анализа. Учитывался процент больных или коронарных сегментов с признаками прогрессии, стабилизации или регрессии [29].

у больных СГХС проявляются в уменьшении выраженности ксантом и ксантелазм, а при постоянном проведении процедур в течение 5 лет возможно их полное исчезновение [56].

В мета-анализе 8 клинических исследований оценивались изменения в коронарных артериях, по данным коронарографии, на фоне лечения ЛНП аферезом по сравнению со статинами или отсутствием медикаментозного лечения. Обращал на себя внимание выраженный положительный эффект афереза липопротеидов на течение коронарного атеросклероза [29]. ЛНП аферез проводился с использованием различных систем (ДС, ИС и H.E.L.P.) 1 раз в 7 триглицерид-липазы и снижением активности лецитин-холестеринацилтрансферазы 14 дней на протяжении 2 триглицерид-липазы и снижением активности лецитин-холестеринацилтрансферазы 5 лет (таблица 2). По этическим соображениям использование плацебо-колонок не допускалось, что не позволяло провести рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование.

В японском многоцентровом исследовании LACSMART 18 больных СГХС и ИБС, получавших симвастатин 10 мг или правастатин 20 мг, были

разделены на две группы: лекарственной терапии 7 человек, и 11 человек, которым дополнительно к стандартной терапии 2 раза в неделю проводили ЛНП аферез. Через 1 год лечения в группе больных, которым проводили ЛНП аферез, наблюдали снижение уровня ХС ЛНП в среднем на 34,3%, тогда как в группе сравнения существенных изменений в показателях липидного спектра не происходило. Более интенсивная стратегия лечения привела к регрессии коронарного атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования в группе афереза: площадь атеромы уменьшилась с $8,45 \pm 4,22$ до $7,76 \pm 4,34$ мм², в то же время, в группе медикаментозного лечения наблюдалась тенденция к прогрессии атеромы (с $7,19 \pm 2,88$ до $8,08 \pm 3,14$ мм²) [57].

Применение ЛНП афереза оказалось эффективным у больных после операций реваскуляризации миокарда, таких как коронарная ангиопластика и коронарное шунтирование (КШ) с целью профилактики рестенозов и болезни шунтов. Обзор последних данных по этому направлению представлен в публикации Р.Н. Аджиева [58].

В исследовании Hokuriku-FH-LDL-Apheresis у 43 больных с СГХС применение ЛНП афереза

в течение 6 лет привело к снижению уровня ХС ЛНП на 58%, в то время как у 87 больных в группе сравнения на фоне стандартной гиполипидемической терапии ХС ЛНП снизился всего лишь на 28%, при этом отмечено уменьшение числа коронарных событий на 72% (10% и 36%, $p=0,009$) в группе более интенсивного снижения ЛНП [59]. По итогам 15-летнего российского исследования у 60 больных с тяжелыми формами наследственной и первичной гиперхолестеринемии на фоне проведения ЛНП афереза, уровень ХС ЛНП снижался на 50-85%, уровень ХС ЛВП возрастал в среднем на 24%, отмечалась нормализация содержания фибриногена и СРБ, снижалась вязкость крови, восстанавливалась функция эндотелия сосудов. По результатам селективной КАГ в 47% случаев наблюдалась регрессия коронарного атеросклероза, в 35% — стабилизация и только в 18% — признаки прогрессии. При таком длительном проспективном наблюдении была отмечена хорошая переносимость лечения без каких-либо серьезных осложнений. Исследователи наблюдали регрессию ксантом, улучшение качества жизни больных в виде уменьшения тяжести и количества приступов стенокардии [60].

Аферез липопротеидов в лечении больных с гиперлипидемией(а). Наиболее эффективными и безопасными способами коррекции повышенного уровня такого независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений как Лп(а) являются аферезы ЛНП и Лп(а), позволяющие снижать уровень Лп(а) на 50–90%. По мнению экспертов, прогрессирующее течение кардиоваскулярных событий и уровень Лп(а) более 60 мг/дл следует рассматривать как показание для проведения афереза липопротеидов.

В настоящее время метод специфического Лп(а)-афереза, разработанный в ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, является единственной уникальной возможностью избирательного удаления Лп(а) [61]. С 1992 г. процедуры специфического Лп(а)-афереза стали использоваться в клиниках Германии [62, 63] и Англии [64]. Опубликованные работы демонстрируют положительное влияние процедур Лп(а)-афереза на течение ИБС в виде уменьшения эпизодов стенокардии и потребности в нитратах, увеличения времени до возникновения признаков ишемии миокарда, индуцированных нагрузкой, в том числе снижения количества коронарных событий на фоне лечения [65]. К настоящему времени продолжительность наблюдения за больными, которым регулярно проводится Лп(а) аферез в клиниках Германии достигает 20 лет, что свидетельствует о перспективности использования метода в клинической практике [66]. По результатам первого контролируемого исследования по оценке клинической эффективности специфического Лп(а)-афереза у больных стабильной ИБС и Лп(а) > 50 мг/дл было показано, что еженедельное снижение уровня Лп(а) в среднем на 73%

за процедуру приводит к уменьшению диаметра стеноза коронарной артерии в среднем на 5,1% ($p<0,01$) по данным количественного ангиографического анализа спустя 18 месяцев. В группе контроля ($n=15$) стойко повышенный уровень Лп(а) (101 ± 52 мг/дл) на фоне сопоставимого ХС ЛНП 2,2 ммоль/л ассоциировался с прогрессией коронарного атеросклероза на 5% [67]. Из 42 проанализированных коронарных сегментов в группе Лп(а) афереза 43% имели признаки регрессии, тогда как в группе медикаментозной терапии из 50 сегментов регрессия наблюдалась только в 20% ($p=0,02$ между группами). Динамика коронарного атеросклероза имела значимую прямую связь со снижением уровня Лп(а), независимо от динамики концентрации ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ.

Следует отметить, что большинство работ о клиническом эффекте удаления Лп(а) у больных ИБС получены с использованием сорбентов, связывающих Лп(а) за счет присутствия в его структуре апоВ100. В исследовании L-ART (Low-Density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial) была протестирована гипотеза связи умеренно повышенного уровня Лп(а) с рестенозами после плановой коронарной ангиопластики. По схеме, включающей 2 процедуры ЛНП афереза на колонках с декстран-сульфат целлюлозой Liposorber® LA15 до и 5 процедур после ангиопластики, у 66 больных наблюдалось снижение Лп(а) с 23 до 11 мг/дл ($p<0,0001$). Сравнение проводилось с 137 больными контрольной группы. У больных со снижением уровня Лп(а) более 50% частота рестенозов была значимо меньше по сравнению с теми, у кого такого снижения не достигалось [68]. В исследовании 120 больных с ИБС и уровнем Лп(а) 118 ± 42 мг/дл терапия ЛНП аферезом, на фоне максимально переносимой гиполипидемической терапии привела к среднему снижению уровня Лп(а) на 73% до 30 мг/дл и ХС ЛНП с $3,26\pm 1,27$ ммоль/л до $1,17\pm 0,60$ ммоль/л по группе. Полученные изменения сопровождалось снижением риска коронарных событий на 86% ($p<0,0001$) за $5,0\pm 3,6$ лет лечения ЛНП аферезом по сравнению в среднем с 6-летним наблюдением до терапии аферезом. Исследователями был сделан вывод о безопасности длительного снижения высокого уровня Лп(а) и необходимости воздействия на него с целью улучшения прогноза больных ИБС [69].

Аналогичные данные были получены в немецком многоцентровом исследовании Pro(a)LiFe. Регулярное проведение афереза липопротеидов в течение 2 лет у больных ($n=170$) с прогрессирующим течением сердечно-сосудистых заболеваний на фоне максимально переносимой гиполипидемической терапии при исходном уровне Лп(а) $104,9\pm 45,7$ мг/дл привело к значимому снижению ишемических осложнений в среднем на 78% при ежегодной оценке [70].

В Германии (Университет Charite) планируют

ется проведение крупного исследования ELAIIa (Randomized Controlled Trial of Lipid Apheresis in Patients With Elevated Lipoprotein(a)) по оценке влияния ЛНП афереза на сердечно-сосудистые события у больных с прогрессирующим течением ИБС, уровнем Лп(а) более 60 мг/дл и ХС ЛНП менее 130 мг/дл (3,3 ммоль/л) на фоне максимально переносимой липидснижающей терапии в течение 5 лет (регистрационный номер NCT01064934). В Великобритании (Imperial College) начат набор больных с повышенным уровнем Лп(а) и рефрактерной к медикаментозному и хирургическому лечению стенокардии. Через 3 месяца после рандомизации больных на аферез липопротеидов или плацебо-колоники будет проведена оценка перфузии миокарда, динамики атеросклероза сонных артерий, функции эндотелия и качества жизни (регистрационный номер NCT01796912).

Побочные эффекты, ограничения использования афереза липопротеидов

Проведение афереза липопротеидов противопоказано больным с коагулопатиями, а также при наличии гиперчувствительности к компонентам колонок. Нежелательные реакции на фоне ЛНП и Лп(а) афереза являются редким явлением и, в целом, схожи с таковыми, наблюдаемыми при проведении других экстракорпоральных процедур. Наряду с гипотензивными реакциями, возникающими менее чем в 2% случаев, наиболее распространенной проблемой является плохой венозный доступ. Частота всех других описанных побочных явлений, таких как приливы, боль за грудиной, дискомфорт в животе, гемолиз, аритмии, анемии составляет менее 1% [46, 71]. Все системы имеют примерно одинаковый профиль безопасности,

наличие в составе иммуносорбентов продуктов животного происхождения не приводит к каким-либо побочным клиническим эффектам [29].

К серьезным нежелательным явлениям относится выраженная гипотония, развивающаяся у больных, принимающих ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), преимущественно на фоне использования систем ДС и DALI® [72, 73]. Поэтому в последних рекомендациях Американского общества по аферезу, на период лечения ЛНП аферезом рекомендовано отменять препараты из группы иАПФ, кроме случаев использования H.E.L.P.® системы [18]. У больных с прямыми показаниями к приему блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы можно безопасно назначать блокаторы рецепторов к ангиотензину.

Заключение

Таким образом, за последние 30 лет получены убедительные доказательства того, что методы терапевтического афереза могут успешно применяться в кардиологии для лечения больных с нарушениями липидного обмена, резистентными к медикаментозной терапии. Этот вид лечения является высокоэффективным и безопасным для удаления атерогенных классов липопротеидов и должен быть использован с целью стабилизации течения атеросклероза и улучшения прогноза больных с СГХС и ИБС, рефрактерных к традиционной терапии лекарственными средствами.

Список литературы

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
2. Mihalova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.
3. Davidson MH. Efficacy of simvastatin and ezetimibe in treating hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:398-9.
4. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
5. Kuharchuk VV, Konovalov GA, Susekov AV, et al. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. *JAD*. 2012;4:5-52. Russian (Кухарчук ВВ, Коновалов ГА, Сусеков АВ, соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012;4:5-52).
6. Reiner Z, De Bacquer D, Kotseva K, et al. Treatment potential for dyslipidaemia management in patients with coronary heart disease across Europe: Findings from the EUROASPIRE III survey. *Atherosclerosis*. 2013;231:300-7.
7. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bügaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:403-14.

8. Yurevich VA, Rosenberg NK. For the question regarding washing of blood outside of the body and the vitality of red blood cells. *Russki Vrach*. 1914; 18:637-9. Russian (Юревич ВА, Розенберг НК. К вопросу о промывании крови вне организма и о жизненной стойкости красных кровяных шариков. *Русский врач*. 1914;18:637-9).
9. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB: Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics* Vol. V. No. 6, July, 1914. *Trans Sci*. 1990;11:166-77.
10. deGennes JL, Touraine R, Maunand B, et al: Homozygous cutaneo-tendinous forms of hypercholesteremic xanthomatosis in an exemplary familial case. Trial of plasmapheresis as heroic treatment. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1967;118:1377-402.
11. Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 1975;1:1208-11.
12. Thompson GR, Myant NB, Kilpatrick D, et al. Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolaemia. *Br Heart J*. 1980;43:680-8.
13. Vella A, Pineda AA, O'Brien T. Low-density lipoprotein apheresis for the treatment of refractory hyperlipidemia. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:1039-46.
14. Civiera F, for International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55-68.
15. Kavey R-EW, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients. A Scientific Statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2006;114:2710-38.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. Identification and management of familial hypercholesterolaemia. NICE clinical guideline 71; August 2008.
17. Julius U, Frind A, Tselmin S, et al. Comparison of different LDL apheresis methods. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6:629-39.
18. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2010;25:83-177.
19. Schettler V, Neumann CL, Hulpke-Wette M, et al. The German Apheresis Working Group. Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2012; 7(Suppl 1):15-19.
20. Klingel R, Goblen B, Schwarting A, et al. Differential indication of lipoprotein apheresis during pregnancy. *Ther Apher Dial*. 2003;7:359-64.
21. Teruel JL, Lasuncio'n MA, Navarro JF, Carrero P, Ortuno J. Pregnancy in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing low-density lipoprotein apheresis by dextran sulfate adsorption. *Metabolism*. 1995;44:929-33
22. Stefanutti C. Treatment of severe genetic dyslipidemia: where are we going? *Ther Apher Dial*. 2013;17:122-3.
23. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-90.
24. Tonstad S, Thompson GR. Management of hyperlipidemia in the pediatric population. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2004;6:431-7.
25. Stefanutti C, Vivencio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Bosco G, Berni A. Aorta and coronary angiographic follow-up of children with severe hypercholesterolemia treated with low-density lipoprotein apheresis. *Transfusion*. 2009;49:1461-70.
26. Thompson GR, Barbir M, Davies D, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2010;208:317-21.
27. Gølle S, Bak M, Serdaroglu E, Can D, Karabay O. Low-density lipoprotein apheresis by membrane differential filtration (cascade filtration) via arteriovenous fistula performed in children with familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial*. 2010;14:87-92.
28. Agishi T, Kaneko I, Hasuo Y, et al. Double filtration plasmapheresis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1980;26:406-11.
29. Thompson GR, Barbir M, Davies D, et al. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2008;198:247-55.
30. Burstein M, Scholnick HR, Morfin R. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J Lipid Res*. 1970;11:583-95.
31. Wieland H, Seidel D. A simple specific method for precipitation of low-density lipoproteins. *J Lipid Res*. 1983;24:904-9.

32. Susca M. Heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation futura, a new modification of HELP apheresis: technique and first clinical results. *Ther Apher.* 2001;5:387-93.
33. Mabuchi H, Michishita I, Takeda M, et al. A new low-density lipoprotein apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in an automated column regenerating unit (LDL continuous apheresis). *Atherosclerosis.* 1987;68:19-25.
34. Otto C, Geiss HC, Laubach E, et al. Effects of direct adsorption of lipoproteins apheresis on lipoproteins, low-density lipoprotein subtypes, and hemorheology in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ther Apher.* 2002;6:130-5.
35. Bosch T, Schmidt B, Blumenstein M, et al. Lipid apheresis by hemoperfusion: in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. *Artif Organs.* 1993;17:640-52.
36. Altinova EV, Afanasieva OI, Boldirev AG, et al. Hemosorbents for removal of atherogenic lipoproteins (in vitro comparison). *Efferent therapy.* 2006;12:3-14. Russian (Алтынова ЕВ, Афанасьева ОИ, Болдырев АГ, соавт. Гемосорбенты для удаления атерогенных липопротеидов (in vitro сравнение). Эфферентная терапия. 2006;12:3-14).
37. Inoue K, Vambauer R. Evaluation of microparticles released from an adsorber used for low density lipoprotein apheresis. *ASAIOJ.* 1998;44:470-4.
38. Stefanutti C, Di Giacomo S, Mazzarella B, Castelli A. LDL apheresis: a novel technique (LIPOCOLLECT 200). *Artif Organs.* 2009;33:1103-8.
39. Stoffel W, Borberg, Grevev. Application of specific extracorporeal removal of low-density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia. *Lancet.* 1981;2:1005-7.
40. Richter WO, Jacob EG, Ritter MM, et al. Three-year treatment of familial heterozygous hypercholesterolemia by extracorporeal low-density lipoprotein immunoadsorption with polyclonal apolipoprotein B antibodies. *Metabolism.* 1993;42:888-94.
41. Pokrovsky SN, Adamova IYu, Babiy AV. Theoretical and experimental validation of immunoadsorption procedures. *Kardiologiya.* 1986;10:49-54. Russian (Покровский СН, Адамова ИЮ, Бабий АВ. Теоретическое и экспериментальное обоснование процедуры иммуносорбции. Кардиология. 1986;10:49-54).
42. Ballantyne CM, ed. *Clinical lipidology: a companion to Braunwald's heart disease.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009:363-75.
43. Kroon AA, van't Hof MA, Demacker PN, et al. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis.* 2000;152:519-26.
44. Marais AD, Naumova RP, Firth JC, et al. Decreased production of low-density lipoprotein by atorvastatin after apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 1997;38:2071-8.
45. Pfobl M, Naumova RP, Klass C, et al. Acute and chronic effects on cholesterol biosynthesis of LDL-apheresis with or without concomitant HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *J Lipid Res.* 1994;35:1946-55.
46. Gordon BR, Kelsey SF, Dau PC, et al. Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. *Liposorber Study Group. Am J Cardiol.* 1998;81:407-11.
47. Napoli C, Ambrosio G, Scarpato N, et al. Decreased low-density lipoprotein oxidation after repeated selective apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J.* 1997;133:585-95.
48. Schamberger B, Geiss HC, Ritter MM, et al. Influence of LDL apheresis on LDL subtypes in patients with coronary heart disease and severe hyperlipoproteinemia. *J Lipid Res.* 2000;41:727-3.
49. Parhofer KG, Barrett PH, Demant T et al. Effects of weekly LDL-apheresis on metabolic parameters of apolipoprotein B in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 1996;37:2383-93.
50. Pokrovsky SN, Adamova IYu, Afanasieva OI, et al. Adsorption technologies in the treatment of cardiovascular diseases. *Kardiologicheskiy Vestnik.* 2006;1:47-50. Russian (Покровский СН, Адамова ИЮ, Афанасьева ОИ, соавт. Сорбционные технологии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиологический вестник. 2006;1:47-50).
51. Schmaldienst S, Banyai S, Stuinig TM, et al. Prospective randomised cross-over comparison of three LDL-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 2000;151:493-9.
52. Richter WO, Donner MG, Schwandt P. Short- and long-term effects on serum lipoproteins by three different techniques of apheresis. *Artif Organs.* 1996;20:311-7.
53. Le NA, Dutton J-A, Moriarty P, Brown WV. Acute changes in oxidative and inflammatory markers with LDL apheresis. *Circulation.* 2006;114:11-111.
54. Keller C. Apheresis in coronary heart disease with elevated Lp (a): a review of Lp (a) as a risk factor and its management. *TherApher Dial.* 2007;11:2-8.
55. Ramunni A, Burzo M, Verum L, et al. Pleiotropic effects of LDL apheresis. *Atheroscler Suppl.* 2009;10:53-5.
56. Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atheroscler Suppl.* 2013;14:19-27.

57. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:220-7.
58. Adzbiev RN, Safarova MS, Ezhov MV. The role of lipotropic therapy in patients with chronic ischemic heart disease before and after coronary revascularization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013;9:564-9. Russian (Аджиев РН, Сафарова МС, Ежов МВ. Значение липотропной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца до и после реваскуляризации миокарда. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9:564-9).
59. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol*. 1998;82:1489-95.
60. Konovalov GA, Chebyshev AN, Zvezdkin PV, et al. Extracorporeal methods in the treatment of severe forms of atherosclerosis, metabolic syndrome, and dilated cardiomyopathy. *Kremlin medicine*. 2001;4:48-54. Russian (Коновалов ГА, Чебышев АН, Звездкин ПВ, соавт. Экстракорпоральные методы в лечении тяжелых форм атеросклероза, метаболического синдрома и дилатационной кардиомиопатии. *Кремлевская медицина*. 2001;4:48-54).
61. Pokrovsky SN, Adamova I, Afanasieva OY, et al. Immunosorbent for selective removal of lipoprotein(a) from human plasma: in vitro study. *Artif Organs*. 1991;15:136-40.
62. Ullrich H, Lackner K, Schmitz G. Lipoprotein(a)-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. *Transfus Sci*. 1996; 17:511-7.
63. Straube R, Kingreen H. Lipoprotein (a) immunapheresis in the treatment of familial lipoprotein (a) hyperlipoproteinemia in a patient with coronary heart disease. *Ther Apher*. 1998;2:243-5.
64. Thompson G, Sussekov A. Radical therapy of atherosclerosis by apheresis or liver transplantation. In: Woodford F, Davignon J, Sniderman A, ed. *Atherosclerosis X Elsevier Science; Amsterdam*. 1995:549-52.
65. Pokrovsky SN, Sussekov AV, Afanasieva OI, et al. Extracorporeal immunoabsorption for the specific removal of lipoprotein(a) (Lp(a) apheresis): preliminary clinical data. *Chem Phys Lipids*. 1994;67/68:323-30.
66. Pokrovsky S, Afanasieva O, Adamova I, et al. Lipoprotein(a) extracorporeal elimination by specific immunoabsorption for the treatment of CHD patients. *Atherosclerosis*. 2000;151(1):249.
67. Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscler Suppl*. 2013;14:93-9.
68. Daida H, Lee YJ, Yokoi H, et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by reducing lipoprotein (a) levels with low-density lipoprotein apheresis. Low-Density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) Group. *Am J Cardiol*. 1994;73:1037-40.
69. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6:229-39.
70. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, et al. Lipoprotein Apheresis in Patients with Maximally Tolerated Lipid Lowering Therapy, Lp(a)-Hyperlipoproteinemia and Progressive Cardiovascular Disease: Prospective Observational Multicenter Study. *Circulation*. 2013;128:2567-76.
71. Bosch T, Gabr S, Belschner U, et al. Direct adsorption of low-density lipoprotein by DALI-LDL-apheresis: Results of a prospective long-term multicenter follow-up covering 12,291 sessions. *Ther Apher Dial*. 2006;10:210-8.
72. Koga N, Nagano T, Sato T, et al. Anaphylactoid reactions and bradykinin generation in patients treated with LDL-apheresis and an ACE inhibitor. *ASAIO J*. 1993;39:M288-M291.
73. Bosch T, Keller C. Clinical effects of direct adsorption of lipoprotein apheresis: beyond cholesterol reduction. *Ther Apher Dial*. 2003;7:341-4.