



Можно ли добиться обратного развития атеросклеротических поражений при длительном лечении аферезом липопротеидов?

Ульрих Юлиус¹, Сергей Целмин¹, Корнева В. А.²

В статье представлены последние данные о влиянии афереза липопротеидов (АЛ) на атеросклеротические поражения артериальной стенки. Некоторые исследования с использованием современных диагностических методов визуализации (таких как внутрисосудистое ультразвуковое исследование или магнитно-резонансная томография) четко продемонстрировали регрессию атеросклеротической бляшки (АСБ). При коронарной ангиографии также наблюдалось обратное развитие или, по крайней мере, замедленное прогрессирование АСБ. Регрессия АСБ, вероятно, приводит, в свою очередь, к снижению частоты возникновения атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений (АССО), хотя это предположение еще не в полной мере доказано. Последние данные указывают на то, что снижение уровней холестерина липопротеидов низкой плотности и липопротеида(а) не является основным фактором уменьшения частоты АССО у больных, проходящих экстракорпоральное лечение. Наиболее значимыми факторами риска являются в данном случае пожилой возраст и большее количество АССО, наблюдавшихся до начала АЛ, а также курение. Необходимо проведение новых исследований с использованием современных диагностических методов визуализации у пациентов с АЛ.

Ключевые слова: атеросклеротические сердечно-сосудистые осложнения, атеросклеротическая бляшка, аферез липопротеидов, гиполипидемические препараты, регрессия, диагностические методы визуализации.

Отношения и деятельность: нет.

¹Университетская клиника им. Карла Густава Каруса при Техническом университете Дрездена, Дрезден, Германия; ²ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия.

Ульрих Юлиус — профессор, Центр липидологии и афереза липопротеинов, III отделение внутренней болезней, ORCID: 0000-0002-1584-5693, Сергей

Целмин — н.с., Центр липидологии и афереза липопротеинов, III отделение внутренней болезней, ORCID: 0000-0001-8222-513X, Корнева В. А. * — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0003-2231-4695.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vikkorneva@mail.ru

АЛ — аферез липопротеидов, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АССО — атеросклеротические сердечно-сосудистые осложнения, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ДИ — доверительный интервал, иPCSK9 — ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинного типа 9, Лп(а) — липопротеид(а), ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОКТ — оптическая когерентная томография, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, PAV — percent atheroma volume (процентный объем атеромы), TAV — total atheroma volume (общий объем атеромы).

Рукопись получена 28.07.2024

Рецензия получена 02.08.2024

Принята к публикации 09.08.2024



Для цитирования: Ульрих Юлиус, Сергей Целмин, Корнева В. А. Можно ли добиться обратного развития атеросклеротических поражений при длительном лечении аферезом липопротеидов? *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):6069. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6069. EDN GFQSRX

Is it possible to regress atherosclerotic lesions with long-term treatment with lipoprotein apheresis?

Ulrich Julius¹, Sergey Tselmin¹, Korneva V. A.²

The article presents the up-to-date information on the effect of lipoprotein apheresis (LA) on atherosclerotic lesions. Some studies using modern diagnostic imaging techniques (such as intravascular ultrasound or magnetic resonance imaging) have clearly demonstrated plaque regression. Coronary angiography has also seen reversal or at least slow plaque progression. Plaque regression likely leads to a decrease in the incidence of atherosclerotic cardiovascular events (CVEs). However, this has not yet been fully proven. Recent data indicate that reduction in low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein(a) levels is not a major factor in reducing the incidence of atherosclerotic CVEs in patients undergoing extracorporeal treatment. The most significant risk factors in this case are older age and a greater CVE rate observed before the start of LA, as well as smoking. New studies using modern diagnostic imaging methods in patients receiving LA are necessary.

Keywords: atherosclerotic cardiovascular events, atherosclerotic plaque, lipoprotein apheresis, lipid-lowering agents, regression, diagnostic imaging methods.

Relationships and Activities: none.

Аферез липопротеидов (АЛ) является последним средством выбора в арсенале методов снижения атерогенного риска у больных с гиперхолестеринемией — повышенным уровнем холестерина (ХС) липопроте-

¹Center for Lipidology and Lipoprotein Apheresis, Department of Internal Medicine III, Carl Gustav Carus University Hospital of the Dresden University of Technology, Dresden, Germany; ²Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia.

Ulrich Julius ORCID: 0000-0002-1584-5693, Sergey Tselmin ORCID: 0000-0001-8222-513X, Korneva V. A. * ORCID: 0000-0003-2231-4695.

*Corresponding author:
vikkorneva@mail.ru

Received: 28.07.2024 **Revision Received:** 02.08.2024 **Accepted:** 09.08.2024

For citation: Ulrich Julius, Sergey Tselmin, Korneva V. A. Is it possible to regress atherosclerotic lesions with long-term treatment with lipoprotein apheresis? *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):6069. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6069. EDN GFQSRX

идов низкой плотности (ЛНП) и/или повышенным уровнем липопротеида(а) (Лп(а)). Он применяется у больных с рецидивирующими атеросклеротическими сердечно-сосудистыми осложнениями (АССО),

которые либо не переносят гиполипидемические препараты, либо в тех случаях, когда медикаментозное лечение оказывается неэффективным для достижения целевых уровней атерогенных липопротеидов [1, 2]. Эффективность АЛ была продемонстрирована, особенно, у больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХС), а также у лиц с изолированными высокими концентрациями Лп(а). К сожалению, до сих пор не было проведено ни одного долгосрочного рандомизированного контролируемого исследования в этой области. Для демонстрации влияния АЛ на частоту АССО обычно проводится сравнение концентрации липидов до начала экстракорпоральной терапии и во время её проведения.

Принято считать, что снижение частоты АССО должно приводить к обратному развитию атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Следует, однако, учитывать, что атеросклеротические бляшки (АСБ) весьма неоднородны по составу — от мягких, богатых липидами, до кальцифицированных. Регрессию АСБ можно определить как изменения в их морфологии, снижающие риск возникновения АССО [3]. Это может быть достигнуто за счет уменьшения объема АСБ, а также за счет трансформации нестабильных некальцифицированных в стабильные кальцифицированные АСБ.

Доказано, что АЛ снижает общее содержание ХС у больных, в результате чего ксантомы сухожилий после многих лет терапии обычно исчезают. Таким образом, можно ожидать, что АЛ снижает содержание липидов также и в АСБ. На тканевом уровне улучшение морфологии АСБ может быть одним из основных механизмов предотвращения АССО с помощью АЛ: количественно за счет уменьшения числа уязвимых АСБ и качественно за счет снижения риска разрыва АСБ и тромбообразования, а не количественного улучшения калибра просвета сосуда [4].

В данной публикации приводятся современные данные о влиянии АЛ на обратное развитие атеросклеротического поражения и обсуждаются некоторые открытые вопросы, на которые еще предстоит ответить.

Но прежде чем перейти к подробному описанию влияния АЛ, мы кратко подведем итоги воздействия доступных гиполипидемических препаратов на артериальные АСБ. Это представляется необходимым, поскольку большинство пациентов с АЛ по-прежнему лечатся этими препаратами, если они хорошо переносятся.

Влияние гиполипидемических препаратов на атеросклеротическое поражение сосудистой стенки

Статины

В исследовании REVERSAL с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ)

показано, что 80 мг аторвастатина, принимаемого 18 мес., не повлияли на объем АСБ у больных с ишемической болезнью сердца, тогда как 40 мг правастатина ассоциировались с ростом этого показателя на 1,6% [5]. В исследовании ASTEROID, также с применением ВСУЗИ, продемонстрировано обратное развитие коронарного атеросклероза через 24 мес. ежедневного приема 40 мг розувастатина [6]. В исследовании SATURN сравнивалось влияние ежедневного приема 80 мг аторвастатина и 40 мг розувастатина на процентный (percent atheroma volume — PAV) и общий объем атеромы (total atheroma volume — TAV), которое продолжалось 104 нед. [7]. Оба препарата вызвали регрессию АСБ у большинства пациентов: 63,2% — при приеме аторвастатина и 68,5% — при приеме розувастатина для PAV ($p=0,07$) и 64,7% и 71,3%, соответственно, для TAV ($p=0,02$).

В исследовании STABLE на основании виртуального гистологического индекса фиброатероматозного поражения стенки, определяемого с помощью ВСУЗИ, больные были рандомизированы на две группы с дозой розувастатина 40 и 10 мг [8]. Процентный объем некротического ядра в целевом сегменте значительно снизился с $21,3 \pm 6,8\%$ до $18,0 \pm 7,5\%$ в течение 1 года наблюдения, тогда как процентный объем фиброзно-жировой ткани увеличился ($11,7 \pm 5,8\%$ по сравнению с $14,8 \pm 9,3\%$; во всех случаях $p < 0,001$). Кроме того, снизились нормализованные показатели TAV ($202,9 \pm 72,3$ мм³ по сравнению с $188,5 \pm 67,8$ мм³; $p=0,001$) и PAV ($51,4 \pm 8,3\%$ по сравнению с $50,4 \pm 8,8\%$; $p=0,018$).

В рандомизированном двойном слепом исследовании ORION оценка изменений АСБ сонных артерий перед началом лечения и спустя 24 мес. проводилась с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [9]. Пациенты со стенозами сонных артерий от 16 до 79% были рандомизированы на группы с низкой (5 мг) или высокой (40/80 мг) дозой розувастатина. Через 24 мес. не отмечено значительных изменений в объеме каротидных АСБ в обеих группах. Вместе с тем в обеих группах количество богатых липидами АСБ уменьшилось на 41,4% ($p=0,005$).

Эзетимиб

В исследовании PRECISE-IVUS у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), продемонстрировано преимущество комбинированной гиполипидемической терапии (аторвастатин и эзетимиб) vs монотерапия аторвастатином через 9 мес. терапии по данным ВСУЗИ при определении абсолютного изменения PAV ($-1,4\%$; 95% доверительный интервал (ДИ): от $-3,4\%$ до $-0,1\%$ по сравнению с $-0,3\%$; 95% ДИ: от $-1,9\%$ до $-0,9\%$; $p=0,001$) [10].

В исследовании OCTIVUS участники были рандомизированы на группы, получавшие эзетимиб 10 мг или плацебо в комбинации с аторвастатином

80 мг под контролем ВСУЗИ артерий [11]. В обеих подгруппах некротическое ядро существенно не изменилось. Однако TAV и PAV уменьшились только в группе эзетимиба.

В метаанализе 6 клинических исследований сравнивалось влияние комбинации статина и эзетимиба с монотерапией статином на объем АСБ с помощью ВСУЗИ коронарных артерий. В группе комбинированной терапии наблюдалось статистически значимое уменьшение TAV на $3,71 \text{ мм}^3$ (95% ДИ: от $-5,98$ до $-1,44$; $p < 0,001$) [12].

Эволокумаб

По данным исследования GLAGOV, лечение эволокумабом приводило к значительному уменьшению PAV на $0,95\%$ и TAV на $5,8 \text{ мм}^3$ при применении эволокумаба в дозе 420 мг подкожно 1 раз в мес. в течение 78 нед. У больных, получавших эволокумаб, наблюдалось снижение PAV в $64,3\%$ случаев в сравнении с $47,3\%$, $p < 0,001$, и TAV в $61,5\%$ vs $48,9\%$, $p < 0,001$. В случаях исходного уровня ХС ЛНП $< 70 \text{ мг/дл}$ применение эволокумаба положительно влияло на изменение PAV [13].

В исследовании HUYGENS была проведена оптическая когерентная томография (ОКТ) состава АСБ. У получавших эволокумаб в сочетании со статинами наблюдалось более значительное снижение как PAV ($-2,29\%$ vs $-0,61\%$, $p = 0,009$), так и TAV ($-19,0 \text{ мм}^3$ vs $-8,9 \text{ мм}^3$, $p = 0,04$) [14]. Лечение эволокумабом привело к увеличению минимальной толщины фиброзной оболочки практически в 2 раза и уменьшению максимального угла липидного ядра, а также к снижению индекса макрофагов, также были отмечены признаки регрессии АСБ [14]. Минимальная толщина фиброзной капсулы $< 65 \text{ мкм}$ в любой области была выявлена у $12,5\%$ пациентов, получавших эволокумаб в сочетании с оптимизированной статинотерапией, и у $30,2\%$ пациентов, которые получали только оптимизированную статинотерапию.

В исследовании EPIC у больных с АСБ в сонных артериях, получавших эволокумаб в сочетании со статинами в средних дозах, ультразвуковое исследование в В-режиме показало уменьшение длины, толщины и площади гипоехогенных АСБ [15]. У пациентов с атеросклеротическим стенозом внутричрепных артерий в группе эволокумаба наблюдалось значительное снижение нормализованного индекса стенозирования и степени стеноза по сравнению с группой, получавшей статины, что было подтверждено с помощью МРТ головного мозга [16].

Алирокумаб

Исследование Yellow III показало с помощью МРТ, что терапия алирокумабом в комбинации со статинами у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом сонных артерий в течение 26 нед. способствовала стабилизации АСБ без повторного возникновения инсульта или побочных эффектов [17].

В исследовании ARCHITECT [18] проводилась оценка изменений количества коронарных АСБ и их характеристик после 78 нед. лечения алирокумабом у больных с СГХС без АССО. Все больные получали по 150 мг алирокумаба подкожно каждые 14 дней в комбинации со статинами в высоких дозах. Количество коронарных АСБ по данным компьютерной томографии коронарных артерий уменьшилось с $34,6\%$ ($32,5\text{--}36,8\%$) перед началом лечения до $30,4\%$ ($27,4\text{--}33,4\%$) при последующем наблюдении ($p < 0,001$). Обнаружено значительное увеличение доли кальцифицированных ($+0,3\%$; $p < 0,001$) и преимущественно фиброзных ($+6,2\%$; $p < 0,001$) АСБ, сопровождающееся снижением процента фиброзно-жировых ($-3,9\%$; $p < 0,001$) и некротических АСБ ($-0,6\%$; $p < 0,001$) [18].

В исследовании PACMAN-AMI случайным образом назначали либо подкожное введение алирокумаба в дозе 150 мг каждые 2 нед., либо плацебо на фоне высокоинтенсивной терапии статинами, начатой в течение 24 ч после ЧКВ [19]. ВСУЗИ, спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне и ОКТ проведены в начале лечения и через 52 нед. Среднее изменение объема атеромы в процентах составило $-2,13\%$ при приеме алирокумаба по сравнению с $-0,92\%$ при приеме плацебо (разница составила $1,21\%$ (95% ДИ: от $-1,78\%$ до $-0,65\%$); $p < 0,001$). Среднее снижение объема липидного ядра, основанное на индексе максимальной липидной нагрузки в пределах 4 мм составило $-79,42$ при терапии алирокумабом по сравнению с $-37,60$ в группе плацебо (разница $-41,24$ (95% ДИ: от $-70,71$ до $-11,77$); $p = 0,006$). Увеличение минимальной толщины фиброзной оболочки при терапии алирокумабом составило $62,67 \text{ мкм}$ по сравнению с $33,19 \text{ мкм}$ в группе плацебо (разница составила $29,65 \text{ мкм}$ (95% ДИ: $11,75\text{--}47,55$); $p = 0,001$). Отмечено значительное снижение максимального индекса липидной нагрузки и большее увеличение минимальной толщины фиброзной оболочки при применении алирокумаба [19]. Тройная регрессия (одновременное снижение PAV, снижение содержания липидов и увеличение минимальной толщины фиброзной оболочки) наблюдалась у трети пациентов, причем при лечении алирокумабом чаще, чем при лечении плацебо ($40,8\%$ vs 23% , соответственно), и это было связано со снижением частоты комбинированного конечного показателя (смерть, инфаркт миокарда и реваскуляризация) [20]. Следует отметить, что в исследованиях PACMAN-AMI и HUYGENS регрессия АСБ наблюдалась примерно через 1 год после старта применения ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (иPCSK9) [21].

Инклисиран

Инклисиран может оказывать положительное влияние на регресс АСБ, подавляя пироптоз и пре-

Таблица 1

Ангиографические изменения в группах больных с СГХС (модифицировано по [2])

Группа (количество исследований)	N	Продолжительность (годы)	Прогрессирование (%)*	Без изменений (%)*	Регресс (%)*
Контроль (2)	89	2-5	46±5	45±1	9±4
Медикаменты (5)	150	2-5	33±15	49±14	18±13
АЛ (5)	114	2-4,6	18±18	69±13	13±9

Примечание: * — среднее взвешенное значение ± стандартное отклонение.

Сокращение: АЛ — аферез липопротеидов.

Таблица 2

Данные коронарной ангиографии и ВСУЗИ при сравнении группы, получавшей медикаменты и группы АЛ (модифицировано по [24]) в начале лечения и через 12 мес.

	Группа АЛ			Группа медикаментозного лечения			p
	Перед лечением	Через 12 мес.	Абсолютное изменение	Перед лечением	Через 12 мес.	Абсолютное изменение	
МДП (мм)	1,99±0,73	2,11±0,81	0,12	2,24±0,89	2,16±0,84	-0,08	0,008
Объем АСБ (мм ³)	8,45±4,22	7,76±4,34	-0,69	7,19±2,88	8,08±3,14	0,88	0,017

Сокращения: АЛ — аферез липопротеидов, АСБ — атеросклеротическая бляшка, МДП — минимальный диаметр просвета.

пятствуя формированию АСБ в зависимости от применяемой дозы [22].

Антитела против ангиопоэтин-подобного белка 3 (angiotensin-related protein 3, ANGPTL3)

Исследование препаратов, влияющих на антитела против ангиопоэтин-подобного белка 3, выявило их потенциал в плане снижения уязвимости АСБ [23]. Они изменяют состав АСБ, стабилизируя их и изменяя липидный обмен и агрегацию тромбоцитов, тем самым снижая риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [23].

Влияние АЛ на обратное развитие атеросклеротических поражений сосудистой стенки

Как правило лечение гиполипидемическими препаратами продолжается даже после начала экстракорпоральной терапии. Таким образом, количественно оценить влияние АЛ на регресс можно только в тех исследованиях, где медикаментозная терапия не подвергалась изменениям.

Для того, чтобы сравнить состояние стенки сосуда до начала и во время лечения АЛ, необходимы систематические исследования с использованием диагностических методов визуализации. К сожалению, проведено лишь несколько таких исследований, позволяющих сделать выводы о возможных изменениях свойств АСБ.

Ангиографические исследования

В 90-х годах прошлого века было проведено несколько исследований оценки эффекта АЛ с использованием коронарной ангиографии. Их результаты изложены в публикации Томпсона в 2003г [2]. Качество этих исследований было невысоким: контрольная группа отсутствовала, количество больных было до-

вольно ограниченным, в некоторых исследованиях применялись гиполипидемические препараты. Было проведено сравнение эффектов на ангиографические показатели у больных с СГХС: в контрольной группе, в группе, получавшей только медикаментозное лечение, и в группе АЛ. Автор классифицировал их по следующим категориям: прогрессирование, отсутствие изменений, регресс (табл. 1).

Эти данные свидетельствуют о том, что при лечении АЛ, по сравнению с медикаментозной терапией, регресс наблюдается в сходном количестве случаев, отсутствие каких-либо изменений — в большем количестве случаев и прогрессирование — у меньшего количества больных.

В исследовании LACMART пациентов с СГХС, получавших статины (симвастатин 10 мг в день или правастатин 20 мг в день; n=7), сравнивали с теми, кто дополнительно проходил АЛ (n=11) [24]. Помимо коронарной ангиографии, в начале исследования и через год наблюдения проводилось ВСУЗИ (табл. 2).

В проспективном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании PREMIER проводилась оценка эффективности АЛ у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), подвергнутых ЧКВ. Пациенты с ОКС в течение 72 ч после неосложненного ЧКВ были рандомизированы в группу интенсивного снижения уровня липидов, включавшего однократную сессию АЛ и группу без проведения АЛ. Все участники получали терапию статинами в средних или высоких дозах [25]. Объем и состав коронарных АСБ оценивались с помощью ВСУЗИ, включая виртуальную гистологию, перед началом исследования и через 90 дней. При этом была показана постепенная регрессия коронарных АСБ после

Таблица 3

Влияние 18-мес. лечения АЛ на коронарные артерии
(модифицировано по [26])

А: Процентный диаметр стеноза (%)

Временная точка/изменение/ регрессия	АЛ	Аторвастатин	p
Базовый уровень	44,31±15,95	43,68±13,46	0,95
Через 18 мес.	39,26±13,61	48,72±14,77	0,001
Изменение по сравнению с базовым уровнем	-5,05±12,38	5,04±11,43	0,0004
Количество больных с регрессом, n (%)	18 (43%)	10 (20%)	0,02

Б: Минимальный диаметр просвета (мм)

Момент времени/изменение	АЛ	Аторвастатин	p
Базовый уровень	1,39±0,63	1,44±0,50	0,52
18 мес.	1,59±0,54	1,45±0,65	0,08
Изменение по сравнению с базовым уровнем (мм)	0,20±0,39	0,01±0,34	0,0004

Примечание: значения плюс-минус, среднее ± стандартное отклонение.

Сокращение: АЛ — аферез липопротеидов.

проведения одного сеанса АЛ в комбинации с продолжающейся терапией статинами у больных с ОКС без наличия СГХС, которым была проведена ЧКВ. Основной проблемой данного исследования явилось проведение только одного сеанса АЛ: среднее снижение ХС ЛНП при выписке составило 53% в группе АЛ и 17% в группе статинов, но через 90 дней уровни ХС ЛНП были довольно схожими.

В 2013г было опубликовано очень интересное Московское исследование афереза [26]. Российские коллеги использовали колонки для селективного удаления Лп(а). Исследование длилось 18 мес., 15 больных получали монотерапию аторвастатином и 15 — комбинацию аторвастатина и селективного АЛ.

По результатам количественного коронарного ангиографического анализа при сравнении исходных параметров и ангиографии через 18 мес. были получены следующие результаты (табл. 3). Для оценки эффектов использовались два критерия: процентный диаметр стеноза (%) и минимальный диаметр просвета (мм). В группе афереза было оценено 42 сегмента, в группе аторвастатина — 50 сегментов.

Данные, приведенные в таблице 3, показывают, что аферез Лп(а) уменьшает процент диаметра стеноза, приводит к увеличению числа сегментов с регрессией и увеличению минимального диаметра просвета. Следует подчеркнуть, что за время наблюдения уровень ХС ЛНП в обеих группах оставался примерно стабильным, в то время как в группе афереза наблюдалось отчетливое снижение уровня (Лп(а)).

В исследовании Pro(a)Life (n=170), которое также проводилось среди пациентов с повышенным уровнем Лп(а), было показано снижение АССО в те-

Таблица 4

Данные МРТ сонных артерий у пациентов с АЛ
и в контрольной группе

	Группа АЛ	Контрольная группа	p
Площадь стенки (мм ² , макс.)	49,7±11,8	59,6±21,6	0,03
Некротическое липидное ядро (%)	28,1	56,3	0,025
Тип поражения по АНА IV/V (%)*	13,0	37,5	0,023

Примечание: * — по классификации АНА (American Heart Association) тип IV/V характеризуется наличием липидного ядра, покрытого фиброзной оболочкой.

Сокращение: АЛ — аферез липопротеидов.

чение 5 лет наблюдения на фоне терапии АЛ [27]. В другой публикации, посвященной этому исследованию, были приведены данные визуальных методов диагностики, свидетельствующие о прогрессировании атеросклеротических поражений [28, 29]. Прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний без наступления тяжелых осложнений или необходимости ЧКВ и других вмешательств рассматривалось как эквивалентное осложнение со следующими характеристиками: возникновение нового или дополнительного сердечно-сосудистого заболевания на новом отрезке сосуда или в новом сосудистом регионе, или ухудшение течения существующего сердечно-сосудистого заболевания, например, прогрессирование 2-сосудистого заболевания коронарных артерий до 3-сосудистого, новое появление стеноза или АСБ в уже пораженном сосуда или регионе сосуда, >20%-ное ухудшение существующего стеноза, появление стеноза внутри стента или стеноза при шунтировании артерии. Частота таких осложнений значительно снижалась во время экстракорпоральной терапии.

Коронарная компьютерная томография

Данные о наблюдении за пациентами АЛ с помощью компьютерной томографии коронарных сосудов не опубликованы.

Данные МРТ у больных, проходивших лечение АЛ

Проведено проспективное моноцентрическое обсервационное исследование МРТ сонных артерий у 16 пациентов, которые >5 лет получали АЛ, и у 32 больных с сосудистыми стенозами такой же степени, которые недавно перенесли ишемический инсульт [30]. При этом оценивалось состояние только здоровой артерии, контралатеральной ишемическому инсульту. Большинство больных из группы АЛ (9 из 16, 56%) и контрольной группы (20 из 32, 63%) на момент обследования принимали гиполипидемические препараты (табл. 4).

Как показано в таблице 4, площадь стенки сонной артерии и некротическое липидное ядро были значительно меньше в группе АЛ, чем в контрольной группе. Содержание липидов также было мень-

Таблица 5
Медиана общего объема стенки сонной артерии
(левой и правой; мм³) до и после АЛ
и мнимого афереза (модифицировано по [31])

	АЛ	Мнимый аферез	p
До афереза	2482 (1910, 2836)	2342 (1997, 2644)	
После афереза	2252 (1719, 2437)	2455 (2166, 2831)	
Разница	-335 (-423, -247)	127,35 (72,2, 183)	<0,0001

Сокращение: АЛ — аферез липопротеидов.

ше у больных, получавших АЛ. Различий в минимальной площади просвета не наблюдалось. Частота кальцификации АСБ и содержание кальцификатов, а также внутривенные кровоизлияния не различались между обеими группами.

Лондонская группа опубликовала исследование, посвященное интраиндивидуальному сравнению эффектов АЛ (с использованием сульфата декстрана) и мнимого афереза (имитации процедуры афереза без пропуска крови через адсорбер) [31]. Каждый больной (n=20) получал АЛ в течение 12 нед., а после интервала в 4 нед. — мнимый аферез, или наоборот. Порядок был рандомизирован. Пациенты имели высокий уровень Лп(а). Исследование продемонстрировало улучшение перфузионного резерва миокарда при проведении АЛ. Показатели общего объема стенки приведены в таблице 5.

Удивительно, что за такой короткий период (12 нед.) АЛ АСБ существенно уменьшились.

Собственный опыт

В нашем центре АЛ ангиографии выполняются только при наличии клинических показаний, например, при возникновении нового ОКС или при обращении пациента с жалобами на боли (в сердце, животе, ногах). ВСУЗИ или компьютерная томография коронарных сосудов выполняются крайне редко: мы не проводили систематических исследований в этом направлении.

Мы регулярно направляем больных к кардиологу или ангиологу, где ультразвуковое исследование является наиболее часто используемым методом оценки состояния сосудов шеи и ног, а также аорты. В подавляющем большинстве случаев мы не видим изменений по сравнению с предыдущими исследованиями. У нескольких пациентов был зафиксирован прогресс с необходимостью последующего нового вмешательства, а иногда и интенсификации гиполипидемической терапии (например, два сеанса АЛ в неделю).

В липидологии принято считать, что чем ниже уровень ХС ЛНП и Лп(а), тем лучше прогноз. Исходя из этого, в Руководстве ESC/EAS (Европейского кардиологического общества и Европейского общества атеросклероза) для пациентов высокого риска рекомендуется концентрация ХС ЛНП <1,4 ммоль/л [32].

Для больных, у которых в течение 2 лет развились два АССО (даже в разных сосудистых регионах), целевой показатель ХС ЛНП установлен на уровне <1,0 ммоль/л. В отношении Лп(а) рекомендации не даются, вероятно, следует добиваться уровня <75 нмоль/л.

Многие из наших больных с АЛ не достигают этих показателей [33]. При определении средних интервальных значений (отражающих нагрузку вследствие длительного повышения уровня ЛНП в крови) у большинства наших пациентов концентрация ХС ЛНП превышает 1,5 ммоль/л, несмотря на лечение гиполипидемическими препаратами (при их хорошей переносимости, включая и PCSK9) и регулярный АЛ. Что касается Лп(а), то менее чем у 25% пациентов среднее интервальное значение было <75 нмоль/л.

При сравнении пациентов с АЛ, у которых во время экстракорпоральной терапии развивались повторные АССО, с теми, у кого рецидивы не возникали, концентрации липидов достоверно не различались [33]. Мы обнаружили, что пациенты с АССО во время АЛ были значительно старше и перенесли большее количество АССО до начала терапии АЛ [34]. Последний анализ наших данных показал, что курение также оказывает влияние на развитие повторных АССО (неопубликованные данные).

Обсуждение

В нескольких исследованиях, посвященных АЛ, было показано снижение частоты АССО после начала терапии АЛ [27, 35–38]. К сожалению, исследования с детальным анализом стенок артерий включали лишь относительно небольшое число пациентов и не позволяли сделать выводы о конечных показателях. Предположение о том, что регрессия атеросклеротических поражений приведет к уменьшению АССО, кажется правдоподобным, но окончательно не доказано.

Dawson L, et al. пишут в журнале JACC State-of-the-Art Review [3]: "Связь между уменьшением объема АСБ и выраженными сердечно-сосудистыми осложнениями (MACE) была показана в нескольких работах, включая недавний метарегиональный анализ 17 проспективных исследований, который продемонстрировал, что уменьшение объема атеромы на 1% ассоциируется с уменьшением риска возникновения MACE на 20%. Однако, несмотря на наличие такой связи, прямых доказательств того, что регрессия АСБ связана с уменьшением числа сердечно-сосудистых осложнений, по-прежнему, нет".

Большинство больных, получающих АЛ, на момент начала экстракорпоральной терапии старше 60 лет. Вероятность того, что их АСБ прогрессировали в течение времени (а не просто богаты липидами с фиброзной пробкой) довольно высока. Неизвестно, какое влияние оказывает АЛ на прогрессирующие атеросклеротические поражения сосудов.

Конечно, снижение концентрации ХС ЛНП и Лп(а) ассоциируется с уменьшением атерогенного риска. Но наши данные показывают, что достичь оптимального уровня этих параметров возможно не у каждого пациента. Большую роль, очевидно, играют и другие факторы, такие как возраст, количество перенесенных ранее АССО и курение. С другой стороны, даже более высокие концентрации ХС ЛНП и/или липопротеидов очень низкой плотности могут быть не связаны с развитием новых АССО.

При анализе ситуации с АЛ в федеральной земле Саксония мы отметили, что при лечении АЛ некоторые АССО наступали значительно реже (шунтирование сонных артерий, чрескожная транслюминальная ангиопластика брыжеечных и почечных артерий, тромбоэндартерэктомия на аорте), частота возникновения других не изменялась (стенты в аорте и шунтирование брыжеечных артерий) [39]. С другой стороны, некоторым больным, получающим АЛ, чрескожная транслюминальная ангиопластика без имплантации стентов в артериях ног и таза была проведена впервые. Таким образом, наличие локальных особенностей стенки сосуда также может играть роль в прогнозе пациентов с АЛ.

Ранее мы показали, что частота снижения АССО у больных с АЛ выше у больных с повышенными концентрациями Лп(а) по сравнению с теми, у кого уровень Лп(а) нормальный или вообще отсутствует (повышен только ХС ЛНП) [40, 41]. Это различие подтверждается недавними данными, опубликованными в Немецком регистре АЛ [38].

Плеотропный эффект АЛ [42], несомненно, способствуют благоприятному влиянию экстракорпоральной терапии на прогноз пациентов; влияние на морфологию атеросклеротических поражений еще предстоит выяснить.

Тем не менее новые исследования с использованием современных методов визуализации, таких как ОКТ и спектроскопия в ближней инфракрасной области, а также неинвазивная МРТ сердца и позитронно-эмиссионная томография, могут дать важную дополнительную информацию [43].

Заключение

С помощью сложных диагностических методов визуализации можно продемонстрировать, что терапия АЛ в дополнение к липидснижающей терапии вызывает обратное развитие атеросклеротических поражений. В клинической практике для этого, в основном, проводятся ультразвуковые исследования. Заключение о том, что у больного признаков прогресса не обнаружено, нас вполне устраивает. В целом, основное внимание уделяется скорее возникновению АССО, чем детальному описанию стенок артерий.

Для улучшения прогноза пациентов с АЛ экстракорпоральную терапию следует начинать раньше (по крайней мере, после повторного АССО) и в более молодом возрасте — с учетом неблагоприятного влияния повышенных уровней ХС ЛНП и Лп(а) на протяжении всей жизни. Курение должно быть обязательно прекращено.

Примечание редакции. Статья обновляет публикацию авторов [44] и привлекает информацию о новых исследованиях, сделанных в последние пять лет. Терапия АЛ применяется в Российской Федерации [45-47].

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Julius U. History of lipidology and lipoprotein apheresis. *Atheroscler Suppl.* 2017;30:1-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.034.
- Thompson GR. LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2003;167(1):1-13. doi:10.1016/s0021-9150(02)00251-4.
- Dawson L, Lum M, Nerleker N, et al. Coronary Atherosclerotic Plaque Regression: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:66-82. doi:10.1016/j.jacc.2021.10.035.
- Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Lipoprotein apheresis results in plaque stabilization and prevention of cardiovascular events: comments on the prospective Pro(a)LiFe study. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2015;10:46-50. doi:10.1007/s11789-015-0068-y.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1071-80. doi:10.1001/jama.291.9.1071.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295:1556-65. doi:10.1001/jama.295.13.jpc60002.
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365:2078-87. doi:10.1056/NEJMoa1110874.
- Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, et al. Effect of Statin Treatment on Modifying Plaque Composition: A Double-Blind, Randomized Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1772-83. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.014.
- Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J.* 2008;155:584 e1-8. doi:10.1016/j.ahj.2007.11.018.
- Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:495-507. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.065.
- Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, et al. Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial: Intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS Trial. *Cardiovasc Revasc Med.* 2017;18:110-7. doi:10.1016/j.carrev.2016.11.010.
- Mirzaee S, Thein PM, Nogic J, et al. The effect of combined ezetimibe and statin therapy versus statin therapy alone on coronary plaque volume assessed by intravascular ultrasound: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol.* 2018;12:1133-40.e15. doi:10.1016/j.jacl.2018.06.001.
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316:2373-84. doi:10.1001/jama.2016.16951.
- Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15:1308-21. doi:10.1016/j.jcmg.2022.03.002.
- Chen J, Zhao F, Lei C, et al. Effect of evolocumab on the progression of intraplaque neovascularization of the carotid based on contrast-enhanced ultrasonography (EPIC study): A prospective single-arm, open-label study. *Front Pharmacol.* 2022;13:999224. doi:10.3389/fphar.2022.999224.

16. Wu L, Kong Q, Huang H, et al. Effect of PCSK9 inhibition in combination with statin therapy on intracranial atherosclerotic stenosis: A high-resolution MRI study. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1127534. doi:10.3389/fnagi.2023.1127534.
17. Ogata A, Oho K, Matsumoto N, et al. Stabilization of vulnerable carotid plaques with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab. *Acta Neurochir (Wien).* 2019;161:597-600. doi:10.1007/s00701-019-03825-4.
18. Perez de Isla L, Diaz-Diaz JL, Romero MJ, et al. Alirocumab and Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Patients with Familial Hypercholesterolemia: The ARCHITECT Study. *Circulation.* 2023;147:1436-43. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062557.
19. Raber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327:1771-81. doi:10.1001/jama.2022.5218.
20. Biccire FG, Haner J, Losdat S, et al. Concomitant Coronary Atheroma Regression and Stabilization in Response to Lipid-Lowering Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82:1737-47. doi:10.1016/j.jacc.2023.08.019.
21. Akers EJ, Nicholls SJ, Di Bartolo BA. Plaque Calcification: Do Lipoproteins Have a Role? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39:1902-10. doi:10.1161/ATVBAHA.119.311574.
22. Kong N, Xu Q, Cui W, et al. PCSK9 inhibitor inclisiran for treating atherosclerosis via regulation of endothelial cell pyroptosis. *Ann Transl Med.* 2022;10:1205. doi:10.21037/atm-22-4652.
23. Wu NQ, Li ZF, Lu MY, Li JJ. Monoclonal antibodies for dyslipidemia in adults: a focus on vulnerable patients groups. *Expert Opin Biol Ther.* 2024;24:157-69. doi:10.1080/14712598.2024.2321374.
24. 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. doi:10.1016/s0735-1097(02)01955-1.
25. Banerjee S, Luo P, Reda DJ, et al. Plaque Regression and Endothelial Progenitor Cell Mobilization With Intensive Lipid Elimination Regimen (PREMIER). *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13:e008933. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008933.
26. 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;14:93-99. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.015.
27. Roeseler E, Julius U, Heigl F, 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;36:2019-27. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307983.
28. Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Lipoprotein apheresis for Lp(a)-hyperlipoproteinemia with progressive cardiovascular disease—Additional particular aspects of the Pro(a)LiFe multicenter trial. *Atheroscler. Suppl.* 2015;18:35-40. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.012.
29. Klingel R, Heibges A, Fassbender C, ProLiFe-Study G. Prevention of cardiovascular complications in patients with Lp(a)-hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular disease by long-term lipoprotein apheresis according to German national guidelines. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2017;12:38-43. doi:10.1007/s11789-017-0082-3.
30. Grimm JM, Nikolaou K, Schindler A, et al. Characteristics of carotid atherosclerotic plaques of chronic lipid apheresis patients as assessed by in vivo high-resolution CMR—a comparative analysis. *J Cardiovasc. Magn Reson.* 2012;14:80. doi:10.1186/1532-429X-14-80.
31. Khan TZ, Hsu LY, Arai AE, et al. Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): a randomized controlled cross-over trial. *Eur. Heart J.* 2017;38:1561-9. doi:10.1093/eurheartj/ehx178.
32. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2019;41:111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
33. Korneva V, Kuznetsova T, Julius U. Can Recently Recommended Target Levels for LDL-Cholesterol and Lipoprotein(a) Be Reached by Using Intensive Lipid-Lowering Therapy Including Lipoprotein Apheresis? *Medp Cardiol Vasc Med.* 2022;2.mpcvm-202205001.
34. Julius U, Kuss S, Tselmin S, et al. Why Some Patients Undergoing Lipoprotein Apheresis Therapy Develop New Cardiovascular Events? *J Cardiovasc Dev Dis.* 2020;7. doi:10.3390/jcdd7030025.
35. 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.
36. Jaeger BR, Richte 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. doi:10.1038/ncpcardio1456.
37. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, et al. Lipoprotein Apheresis in Patients With Maximally Tolerated Lipid-Lowering Therapy, Lipoprotein(a)-Hyperlipoproteinemia, and Progressive Cardiovascular Disease: Prospective Observational Multicenter Study. *Circulation.* 2013;128:2567-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002432.
38. Schettler VJ, Peter C, Zimmermann T, et al. The German Lipoprotein Apheresis Registry—Summary of the ninth annual report. *Ther Apher Dial.* 2022;26 Suppl 1:81-8. doi:10.1111/1744-9987.13780.
39. Kuss SFR, Schatz U, Tselmin S, et al. The development of lipoprotein apheresis in Saxony in the last years. *Ther Apher Dial.* 2022;26 Suppl 1:53-63. doi:10.1111/1744-9987.13940.
40. von Dryander M, Fischer S, Passauer J, et al. Differences in the atherogenic risk of patients treated by lipoprotein apheresis according to their lipid pattern. *Atheroscler. Suppl.* 2013;14:39-44. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.005.
41. Schatz U, Tselmin S, Muller G, et al. Most significant reduction of cardiovascular events in patients undergoing lipoproteinapheresis due to raised Lp(a) levels — A multicenter observational study. *Atheroscler. Suppl.* 2017;30:246-52. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.047.
42. Sachais BS, Shaz BH. Apheresis to Mitigate Atherosclerotic Vascular Disease. *Am J Hypertens.* 2018;31:945-9. doi:10.1093/ajh/hpy068.
43. Sarraju A, Nissen SE. Atherosclerotic plaque stabilization and regression: a review of clinical evidence. *Nat Rev Cardiol.* 2024;7:487-97. doi:10.1038/s41569-023-00979-8.
44. Julius U, Tselmin S, Bornstein SR. Lipoprotein apheresis: yesterday, today, tomorrow. Review. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(8):74-8. (In Engl.) Julius U, Tselmin S, Bornstein SR. Аферез липопротеидов: вчера, сегодня, завтра. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(8):74-8. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-74-78.
45. Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atheroscler.* 2019;15(1):58-98. (In Russ.) Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз.* 2019;15(1):58-98.
46. Ezhov MV, Barbarash OL, Voevoda MI, et al. Organization of lipid centers operation in the Russian Federation — new opportunities. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(6):4489. (In Russ.) Ежов М.В., Барбараш О.Л., Воевода М.И. и др. Организация работы липидных центров в Российской Федерации — новые возможности. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(6):4489. doi:10.15829/1560-4071-2021-4489.
47. Afanasieva OI, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Antisense oligonucleotides and therapeutic monoclonal antibodies as a basement for novel biological lipidlowering drugs. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(8):99-109. (In Russ.) Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела — как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(8):99-109. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-99-109.