

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ  
ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН**

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ГОРОДСКОЙ НАУЧНЫЙ  
ЦЕНТР РЕАНИМАЦИИ И ДЕТОКСИКАЦИИ»**

*На правах рукописи*

**УДК 616.13-004.6:615.84**

**ИСМАТУЛОЗОДА СИНО ИСМАТУЛО**

**МЕМБРАННЫЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ, КРИОПРЕЦИПИТАЦИЯ  
И ТРАДИЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ  
РЕФРАКТЕРНОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук  
по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни**

**Научный руководитель:  
д.м.н., доцент Нозиров Дж.Х.**

**Научный консультант:  
член-корр. НАНТ, д.м.н.,  
профессор Мурадов А.М.**

**Душанбе – 2022**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр
<b>Список сокращений и условных обозначений</b> .....	4
<b>Введение</b> .....	6
<b>Общая характеристика работы</b> .....	10
<b>Глава 1. Современные аспекты этиологии, патогенеза, осложнений и лечения дислипидемий</b> .....	18
1.1. Распространенность и этиология дислипидемии .....	18
1.2. Патогенез нарушений липидного обмена и активации перекисного окисления липидов.....	23
1.3. Традиционные методы лечения и роль активных методов детоксикации при дислипидемии.....	26
<b>Глава 2. Материал и методы исследования</b> .....	44
2.1. Клиническая характеристика больных.....	44
2.2. Методы исследования .....	51
2.3. Традиционные методы лечения дислипидемии .....	54
2.4. Методика высокообъемного мембранного плазмафереза в комбинации с криопреципитацией гепарином .....	56
2.5. Методика каскадного плазмафереза .....	58
2.6. Статистические методы .....	59
<b>Глава 3. Состояние липидного обмена, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и эндотелиальной дисфункции при рефрактерной дислипидемии</b> .....	61
3.1. Некоторые показатели липидного спектра у больных с дислипидемиями.....	61
3.2. Некоторые показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и эндотелиальной дисфункции у больных с дислипидемиями.....	66
3.3. Некоторые показатели гемостаза и реологии у больных с	

дислипидемиями.....	70
<b>Глава 4. Сравнительная оценка эффективности мембранного высокообъемного плазмафереза в комбинации с криопреципитацией гепарином и каскадного плазмафереза в лечении дислипидемии.....</b>	<b>79</b>
4.1. Некоторые показатели липидного спектра у больных с дислипидемиями после лечения.....	79
4.2. Некоторые показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и эндотелиальной дисфункции у больных с дислипидемиями после лечения.....	89
4.3. Некоторые показатели гемостаза и реологии у больных с дислипидемиями после лечения.....	94
<b>Глава 5. Обсуждение полученных результатов.....</b>	<b>118</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>134</b>
<b>Рекомендации по практическому использованию результатов.....</b>	<b>136</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>137</b>
Список использованных источников .....	137
Список публикаций соискателя ученой степени .....	155

## Список сокращений и условных обозначений

АГ - артериальная гипертония

АТ III – антитромбин III

АЧТВ – активное частичное тромбиновое время

ВМПФ - высокообъемный мембранный плазмаферез

ВСК – время свертывания крови

геСГХС – гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

гоСГХС - гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

ГОУ ИПОвСЗ РТ – Государственное образовательное учреждение «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан»

ГУ ГНЦРиД – Государственное учреждение «Городской научный центр реанимации и детоксикации»

ДЛП - дислипидемия

ЕАК - Евразийская ассоциации кардиологов

ЖК - свободные жирные кислоты

ЗОЖ - здоровый образ жизни

КИТ - комплексная интенсивная терапия

КППГ - криопреципитация гепарином

КПФ - каскадный плазмаферез

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности

ЛППП - липопротеины промежуточной плотности

МНО – международное нормализованное отношение

НОА - Национальное общество по изучению атеросклероза

ОХС – общий холестерин

ПВ - протромбиновое время

РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы

СГХС - семейная гиперхолестеринемия

СД 2 - сахарный диабет 2 типа

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ТГ - триглицериды

ФАК – фибринолитическая активность крови

ФЛ - фосфолипиды

ФР - фактор риска

ХБП - хроническая болезнь почек

ХМ - хиломикроны

ХС – холестерин

EAS - European Atherosclerosis Society

ESC - European Society of Cardiology

## Введение

**Актуальность темы исследования.** Каждый год от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает свыше 4 миллионов европейского населения, что выводит данные патологии на лидирующие позиции по показателям заболеваемости и смертности [Карпов Ю.А., 2019; Mach F. et al., 2019; ESC, 2016]. Дислипидемия является глобальной медицинской и экономической проблемой и одним из ключевых факторов риска ССЗ. По результатам исследования National Health and Nutrition Examination Survey (американская национальная программа социального исследования, NHANES), в Соединенных Штатах Америки (США) распространенность дислипидемии достигает 53%, повышение уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) отмечается в 27% случаев, триглицеридов – в 30%, сниженный уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – в 23% [Wu M.D. et al., 2019; Saavedra A., Rodrigues E., Carvalho D., 2020]. В исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) отмечается высокая распространенность выраженных нарушений липидного обмена в Российской Федерации. 23% исследуемых пациентов имели повышенный уровень общего холестерина, 20,6% лиц - выраженное повышение уровня ХС ЛПНП. Повышение уровня триглицеридов наблюдается в 1,1% популяции [Мешков А.Н. и соавт., 2017].

А.В. Концевая и соавт. (2016) в своём исследовании экономического ущерба от ССЗ в Российской Федерации выявили, что ежегодно он составляет не менее 2,7 трлн рублей (3,2% ВВП), в частности, ущерб от гиперхолестеринемии (ГХС) не менее 1,29 трлн рублей в год, что эквивалентно 1,5% валового внутреннего продукта [Концевая А.В. и соавт., 2018]. В Республике Таджикистан, также, как и во всем мире, отмечается повышение уровня ССЗ и патологий, приводящим к этому заболеванию. При этом выявленные нарушения в липидном обмене коррелировали с высокой

заволеваемостью ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) [48, 49].

Исследования последних десятилетий показали, что первичным звеном в патогенезе развития локального атеросклеротического поражения стенки сосуда является эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется нарушением целостности гликокаликса, повышением проницаемости эндотелия, апоптозом эндотелиоцитов, атеролизом с образованием дефектов в эндотелии [Мешков А.Н. и др., 2017; Афанасьева О.И., Покровский С.Н., 2019; Павлюченко И.И. и др., 2021; Fatkhullina A.R., Peshkova I.O., Koltsova E.K., 2016]. Также важным звеном в патогенезе является окисление липопротеидов низкой плотности (ЛНП), что напрямую запускает иммуновоспалительные процессы в сосудистой стенке и под действием оксидативного стресса в зоне повреждения выделяются цитокины, способствующие проникновению лейкоцитов в сосудистую стенку [Саранчина Ю.В. и др., 2018; Скорятина И.А., Медведев И.Н., 2019; Makino H. et al., 2019]. Несмотря на многофакторность рисков и патогенетических механизмов развития дислипидемии и её осложнений, все еще остаются не до конца изученными проблемы рефрактерной дислипидемии (РДЛ) и её лечения, в том числе применения экстракорпоральных методов и комбинированных методов.

На современном этапе, несмотря на разработанные и внедренные международные, национальные и региональные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению дислипидемий, улучшающих исходы при разных заболеваниях, связанных с этой патологией, выделяется очень большая когорта пациентов с рефрактерными дислипидемиями, осложненными вариантами течения заболевания, не поддающимися даже самым эффективным группам лекарственных средств (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9), ингибиторы всасывания ХС в кишечнике (эзетимиб) и др.) [Кухарчук В.В., 2020; Шикалева А.А., Максимов М.Л., Киселева Н.М., 2020; Parish S. et al., 2018; Schreml J., Gouni-Berthold I., 2018; O'Donoghue M.L. et

al., 2019; Segla J. et al., 2021]. Длительный прием препаратов, снижающих уровень общего холестерина, ХС ЛПНП или триглицеридов негативно влияет на различные органы и системы, вызывая поражение пищеварительного тракта, печени и желчевыводящих путей, сахарный диабет, осложнения в центральной нервной системе, в том числе нарушение психики, нарушения зрения, слуха и лабиринтные нарушения, желудочно-кишечном тракте, со стороны половых органов и молочной железы, кроветворных органах и клетках крови и др.

В связи с этим в последние годы в клинической практике для лечения дислипидемии и ее рефрактерных вариантов стали более часто применяться инновационные мембранные (каскадный плазмаферез (КПФ), высокообъемный плазмаферез (ВОПФ) и др.), криопреципитационные (крио-, термопреципитация, гепарин-преципитация ЛНП или HELP-аферез и др.) и сорбционные технологии (иммуносорбция ЛНП и Лп(а), аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов и др.) [Баярсайхан Д. и др., 2018; Барбараш О.Л. и др., 2019; Viney N.J. et al., 2016]. Не смотря на инновационность этих методик, все еще остаются побочные эффекты и осложнения, связанные с приемом статинов и применением экстракорпоральных методов, что подталкивает к поиску новых более эффективных и безопасных методов лечения этой патологии.

**Степень научной разработанности изучаемой проблемы.** Интерес к изучению и выявлению факторов риска, этиологических и основных патогенетических механизмов развития дислипидемий и ее осложнений, нашел отражение в многочисленных работах отечественных и зарубежных исследователей [Зафираки В.К. и др., 2019; Исаева А.С., Исакова Е.А., 2020; Кадомцева Л.В., Зуфаров А.А., Поликарпова Н.В., 2020; Стрюкова Е.В. и др., 2020; Navarese E.P. et al., 2018; Aday A.W., Everett B.M., 2019; Mora S. et al., 2019; Segla J. et al., 2021]. Изучались проблемы факторов риска, частоты и спектра развития побочных эффектов от консервативной терапии. Международными консенсусами на основании многочисленных проведен-

ных исследований разработаны и приняты «Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии» (2017), «Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска» (2019), «Междисциплинарные клинические рекомендации «лечение ожирения и коморбидных заболеваний» (2020), «Клинические рекомендации евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (2020), где изучены и отражены вопросы риска и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, современных лабораторных исследований дислипидемий, основные методы и цели медикаментозной терапии, особенности изменения образа жизни, медикаментозной терапии при различных сопутствующих заболеваниях, побочные эффекты и др. Однако, несмотря на современные научные подходы, на практике во время клинического лечения сохраняется высокая смертность от осложнений, связанных с атеросклерозом. Остаются не изученными эффективность и общие принципы использования мембранных технологий в лечении ДЛП.

Вышеприведенная информация обуславливает поиск новых эффективных методов профилактики, ранней диагностики осложнений дислипидемий, применения инновационных мембранных технологий в экстракорпоральной коррекции этого тяжелого контингента пациентов.

**Связь работы с научными программами, темами.** Диссертационное исследование является фрагментом НИР ГОУ ИПОвСЗ РТ и ГУ ГНЦРиД «Инновационные технологии в диагностике и лечении критических состояний» рег. номер №0116ТJ00528.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Цель исследования.** Улучшение результатов лечения больных с рефрактерными дислипидемиями научно обоснованным внедрением в терапию методов плазмафереза и преципитационных технологий.

### Задачи исследования

1. Провести ретроспективный и проспективный анализ причин, частоты развития дислипидемии и ее рефрактерности, общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска по шкале SCORE, осложнений, частоты побочных эффектов в зависимости от длительности приема лекарственных препаратов.

2. Изучить показатели липидного спектра, продуктов перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты крови, гемостаза и реологии у больных с рефрактерными дислипидемиями до и после лечения.

3. Провести сравнительную оценку традиционной терапии, комбинации высокообъемного плазмафереза с криопреципитацией гепарином и каскадного плазмафереза в комплексном лечении рефрактерной дислипидемии.

4. Изучить ближайшие результаты лечения.

**Объект исследования.** В диссертационном исследовании проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследования 200 больных с дислипидемиями различной этиологии, из которых выбраны 90 пациентов с рефрактерной дислипидемией (РД), составляющие основную, проспективную, группу, и 30 практически здоровых добровольцев. 90 больных с рефрактерной дислипидемией разделены на 2 группы по 45 человек. В 1-й группе 45 больным (50,0%), получавшим стандартную терапию, согласно рекомендациям, в комплекс лечения включен высокообъемный мембранный плазмаферез (ВМПФ) в комбинации с криопреципитацией гепарином (КППГ). 2-ю группу составили 45 больных

(50,0%), которым кроме стандартной терапии проведен каскадный плазмаферез (КПФ).

При поступлении больных в ГНЦРиД для диагностики и лечения дислипидемии использовали классификации гиперлипидемий (ВОЗ) по D. Fredrickson (1970), классификации МКБ 10-го пересмотра (1998), а также рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) (2012), а также клинические рекомендации Таджикистана (2013).

**Предмет исследования.** Среди 200 пациентов предметом исследования явился общий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска по шкале SCORE (Системная оценка коронарного риска), основные факторы риска развития ССЗ, этиология дислипидемии и ее вид, эффективность противодислипидемической терапии, побочные эффекты медикаментозной терапии. В проспективной группе при поступлении больных проводили исследование показателей липидного обмена, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, эндотелиальной дисфункции, гемостаза и реологии. По полученным данным анализов, осмотра, физикального и инструментального исследований распределяли больных по группам в зависимости от метода экстракорпоральной гемокоррекции, далее сравнивали данные до и после лечения. Исследуемые группы были сопоставимы по своему исходному статусу, возрасту, массе тела, сопутствующей патологии и основным показателям гомеостаза.

НИР условно проводилась в три этапа:

1 этап – проведение обзора современных литературных источников, их анализ и систематизация по проблемам диагностики и лечения дислипидемии; анализ поставленных задач в ретроспективной группе; разработка дизайна исследования ПЗД и проспективной группы больных;

2 этап - обследование группы ПЗД согласно установленным критериям; рандомизация групп больных с дислипидемией; изучение основных показателей гомеостаза крови; статистический анализ полученных данных и

их интерпретация; оптимизация КИТ и методов комбинированной экстракорпоральной коррекции;

3 этап - проведение сравнительной оценки экстракорпоральной коррекцией ВМПФ с КППГ и КПФ; дополнительная статистическая обработка результатов и изучение ближайших результатов диагностики и лечения.

### **Научная новизна исследования**

- Впервые в клинической практике в условиях Республики Таджикистан изучены и сравнены методы стандартной консервативной терапии и мембранных, преципитационных технологий в лечении рефрактерных дислипидемий.

- Выявлено, что у больных с дислипидемиями по шкале SCORE имеется наличие общих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, при этом у подавляющего большинства - 2/3 пациентов - отмечается очень высокий риск и у 1/3 - высокий и умеренный риски.

- Определено, что у больных с рефрактерными дислипидемиями отмечается многофакторность риска развития ССЗ и наличие коморбидных заболеваний (АГ, СД, ХБП, наследственный анамнез, курение сигарет и насвая, гиперхолестеринемия, потребление алкоголя, низкая физическая активность, ожирение, неправильное питание, неудовлетворительные социально-бытовые условия, низкий экономический статус и др.).

- У больных с прогрессирующими и рефрактерными вариантами дислипидемий, получавших лечение согласно рекомендациям ЕОК, ЕОА, МЗиСЗН РТ по снижению факторов риска и стандартную консервативную терапию, отмечается низкая приверженность к установленным рекомендациям.

- Выявлено, что у больных с РДЛ, длительно получавших максимально высокие дозы гиполипидемических препаратов, отмечается статистически значимое развитие побочных эффектов (нарушений психики, головные боли и головокружения, “пелена” перед глазами, шум в ушах,

носовые кровотечения, дисфункция ЖКТ, аллергические реакции, проблемы со стороны половой системы, органов кроветворения и др.).

- У больных с дислипидемиями присутствуют взаимозависимые и взаимоотношающиеся прямые и обратные корреляционные связи степени эндотелиальной дисфункции с липидным дисбалансом, нарушениями гемостаза и реологии крови, прогрессирующие по мере нарастания рефрактерности дислипидемии.

- При рефрактерной дислипидемии, на фоне отсутствия эффекта от стандартной традиционной протокольной консервативной терапии, применение ее комбинации с мембранным плазмаферезом и преципитацией гепарином или каскадного плазмафереза оказывает выраженный положительный эффект на эндотелиальную дисфункцию, нормализацию липидного баланса, систему гемостаза и реологии крови.

#### **Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.**

Теоретические и методологические аспекты диссертационного исследования построены на анализе и систематизации современных литературных источников, а также применения высокоинформативных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований.

В основу работы положены современные методы: рандомизация групп исследования, т.е. проводится независимая последовательная рандомизация пациентов, поступающих в течение коротких промежутков времени, по группам лечений; проведение сравнительной оценки ретроспективной и проспективной групп больных с дислипидемиями (разработка дизайна исследования, диагностики и лечения проспективной группы на основании недостатков, выявленных в ретроспективной группе); проведение сравнительной оценки консервативной терапии и оптимизированных с использованием мембранных методов лечения дислипидемий; современная, достоверная статистическая обработка результатов и др.

Теоретически разработанный и примененный дизайн исследования, методологические подходы, положения, выносимые на защиту, выводы и

научная новизна, а также практические рекомендации, представленные в диссертации, используются в учебных программах подготовки на кафедрах внутренних болезней, анестезиологии и реаниматологии, эфферентной медицины и интенсивной терапии в ГОУ ИПОвСЗ РТ и ГУ ГНЦРиД.

У больных с дислипидемиями проведена балльная оценка по шкале SCORE (системная оценка коронарного риска), что позволило провести стратификацию риска развития ССЗ и их осложнений, рекомендовать персонализированные рекомендации по профилактике и лечению.

Выявленные причины развития рефрактерных дислипидемий способствовали принятию рекомендаций о необходимости приверженности выполнения базисных назначений, что будет способствовать уменьшению тяжести процесса дислипидемии, осложнений и улучшению качества жизни этих пациентов.

Выявленные частые побочные эффекты от высоких доз гиполипидемических препаратов у больных с дислипидемиями при развитии рефрактерных вариантов, а также при очень высоких и высоких рисках развития ССЗ по шкале SCORE доказывают необходимость более частого мониторинга лабораторных критериев и применения мембранного плазмафереза с профилактической целью.

Оптимизированная методика комбинации стандартной протокольной терапии рефрактерных дислипидемий с включением в программу ВОПФ с криопресипитацией плазмы гепарином и каскадного плазмафереза способствуют стабилизации параметров гомеостаза, улучшению качества жизни, вызывая стойкий клинический эффект на основную этиологическую причину, а также снижению инвалидности и летальности от осложнений у этой категории больных, что имеет значимый положительный социально-экономический эффект.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У больных с рефрактерными дислипидемиями отмечается многофакторность патогенеза и наличие в 2/3 случаях 2-3 коморбидных

патологий, являющихся риском осложнения ССЗ, что по шкале SCORE составляет очень высокий - 45,0% ( $\geq 10$ ), высокий - 25,0% ( $\geq 5$  до  $< 10$ ), умеренный - 15,0% ( $\geq 1$  до  $< 5$ ) и низкий - 15,0% - ( $< 1$ ) риски.

2. У больных с рефрактерными дислипидемиями развиваются взаимозависимые и взаимоотягощающие механизмы нарушения эндотелиальной дисфункции, липидного дисбаланса, гиперкоагуляционных сдвигов на фоне истощения антисвертывающего и фибринолитического звеньев гемостаза, повышения вязкости и нарушения реологии крови, активации процессов ПОЛ и депрессии антиоксидантной защиты, которые являются предикторами развития различных органных осложнений.

3. У больных с рефрактерными дислипидемиями включение в персонализированный комплекс профилактики и лечения традиционной протокольной терапии и комбинации ВОПФ с криопреципитацией гепарином или каскадного плазмафереза оказывает выраженный положительный эффект на эндотелиальную дисфункцию, нормализацию липидного баланса, систему гемостаза и реологию крови.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность полученных данных диссертационного исследования обеспечена: анализом большого количества современной научной литературы; достаточным количеством обследованных больных с дислипидемиями и ПЗД (группы – 110 ретроспективная, 90 проспективная и 30 ПЗД), сформированных и рандомизированных по однородным критериям; логичностью и обоснованностью положений выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций; применением современных, высокоинформативных и достоверных лабораторных, инструментальных методов исследований; проведенным объективным статистическим анализом. Представленные положения выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертации научно обоснованы, логически вытекают из результатов проведенных НИР и отражают поставленные цели и задачи. В диссертационной работе использованы основные электронные базы и

ресурсы: elibrary, dissercat, cochrain, PubMed и др. Проведен обзор материалов научных конференций, съездов и симпозиумов стран СНГ и дальнего зарубежья. Анализ научных исследований, трудов и диссертаций, защищённых в Республике Таджикистан. Исследования проводились на базе ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» и ГУ Республиканский клинический центр кардиологии МЗиСЗН РТ.

Достоверность первичного материала подтверждается актом комиссионной проверки от 15 июня 2021 года, выданным ГУ ГНЦРиД.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационная работа посвящена научным проблемам внутренних болезней, кардиологии и соответствует паспорту высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни: подпункт 3.4. Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов; подпункт 3.7. Растройства функций внутренних органов как у больного, так и у здорового человека; подпункта 3.8. Клинические проявления заболеваний внутренних органов. Содержание работы полностью отражает исследования, изучающих нарушения липидного обмена, в частности рефрактерной дислипидемии. Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации отражают поставленные задачи, обоснованы и логически вытекают из результатов проведенных исследований.

**Личный вклад соискателя ученой степени.** Соискатель лично и непосредственно участвовал на всех этапах исследования: проведен сбор, обзор и анализ научной литературы по проблеме дислипидемий; ретроспективный и проспективный анализ 200 историй болезней больных с дислипидемиями разной этиологии; обследовал и получил нормативные значения показателей гомеостаза у 30 ПЗД; изучил и внедрил новые инновационные технологии в лечении больных с дислипидемиями; провел статистический анализ полученных результатов и обобщение научных данных, им лично выдвинуты положения для защиты, сделаны выводы по

проведенной НИР и практические рекомендации. Автором также опубликованы статьи, тезисы, внедрены рационализаторские предложения, результаты апробированы в профильных отделениях терапии, гемодиализа. Автор выступал с докладами на научных конференциях и съездах. Вклад автора является определяющим в данном диссертационном исследовании.

**Апробация и реализация результатов диссертации.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: годичных конференциях ГОУ ИПОвСЗ РТ (2020, 2021), учёном совете ГУ ГНЦРиД (2021).

Результаты диссертационного научного исследования внедрены в практику работы ГУ ГНЦРиД, отделений кардиологии ГУ РКЦК МЗиСЗН РТ, а также используются в учебном, научном и лечебном процессах на кафедрах эфферентной медицины и интенсивной терапии, анестезиологии и реаниматологии, терапии ГОУ ИПОвСЗ РТ.

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 4 - в рецензируемых журналах из перечня ВАК при Президенте Республики Таджикистан и ВАК РФ, а также 1 тезис в материалах научно-практической конференции, 2 рационализаторских предложения.

**Структура диссертации и объем.** Диссертация изложена на 156 страницах компьютерного текста (шрифт Times New Roman-14, интервал 1,5) включает введение, общую характеристику работы, обзор литературы, материал и методы исследования, 2 главы собственных исследований, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации, а также список литературы. Последний включает в себя 165 источника, в том числе 92 на русском языке и 73 на иностранных. Диссертация иллюстрирована 13 таблицами и 7 рисунками.

# Глава 1. Современные аспекты этиологии, патогенеза, осложнений и лечения дислипидемий

## 1.1. Распространенность и этиология дислипидемии

Дислипидемия является глобальной медицинской и экономической проблемой и одним из ключевых факторов риска возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Экономический и социальный уровень развития страны напрямую влияют на распространение этой патологии. По результатам исследования NHANES, в США частота развития дислипидемии достигает 53%, повышение уровня ХС ЛПНП отмечается в 27% случаев, триглицеридов – в 30%, сниженный уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – в 23% [157].

В исследовании ЭССЕ-РФ отмечается высокая распространенность выраженных нарушений липидного обмена в Российской Федерации. 23% исследуемых пациентов имели повышенный уровень ОХС. У 20,6% лиц было выраженное повышение уровня ХС ЛПНП. Повышение уровня триглицеридов наблюдали среди 1,1% популяции РФ [3, 58].

А.В. Концевая и др. в своём исследовании экономического ущерба от ССЗ в России в 2016 г. выявили, что ежегодно он составляет не менее 2,7 трлн ₽ (3,2% ВВП), в частности, ущерб от ГХС оценивается не менее в 1,29 трлн руб. в год, что эквивалентно 1,5% ВВП [88, 89].

Дислипидемией называют либо повышение уровней холестерина и/или триглицеридов (ТГ), либо снижение уровня холестерина ЛПВП в плазме. Особое внимание в группе дислипидемий следует уделить гиперхолестеринемии, так как повышенный уровень ХС ЛПНП напрямую связан с повышенным риском возникновения ИБС, смертность от которой, по данным ВОЗ, на 2019 составляет 8,9 млн случаев (16% от общего числа смертей в мире). К 2030 году ожидается рост смертности от ССЗ до 23,6 млн

человек ежегодно [165]. В России за 2018 год смертность от ССС составила 856,1 тысяч человек (в том числе от ИБС – 453,3 тыс. чел, ИМ – 56,9 тыс. чел) [26]. В Таджикистане смертность от ССЗ заболеваний в 2015 году составила 190,3 на 100 тыс. человек [25].

Как видно из вышеприведенных показателей, имеется настоятельная необходимость проведения профилактических мероприятий на индивидуальном и популяционном уровнях, направленных на сведение к минимуму частоты ССЗ и связанной с ними инвалидизации.

Профилактика на популяционном уровне заключается в пропаганде здорового образа жизни (ЗОЖ) среди всего населения страны. Индивидуальный уровень включает пациентов с установленным ССЗ, а также субъектов с умеренным или высоким риском ССЗ. Он состоит из борьбы с нездоровым образом жизни (физическая инертность, курение, злоупотребление алкоголем, некачественное питание) и коррекции факторов риска (ФР). Факторы риска имеют прямую корреляцию с возникновением ССЗ.

Выделяют модифицируемые и немодифицируемые ФР. К немодифицируемым относятся те факторы, на которые невозможно повлиять: пол, возраст, отягощенный по ССЗ семейный анамнез. Модифицируемые факторы поддаются корректировке, именно они служат мишенями в терапии, направленной на снижение риска ССЗ. Они включают - дислипидемии (ДЛП), артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет 2 типа (СД 2), курение и компоненты нездорового образа жизни (гиподинамия, ожирение, избыточное содержание в пище насыщенных жиров и рафинированных углеводов).

Доказано, что профилактика факторов риска эффективна: своевременная коррекция поведенческих факторов позволила бы предотвратить более 80% ССЗ [12, 20, 21, 34, 38, 93, 119, 120].

В зависимости от этиологии принято выделять первичные и вторичные дислипидемии.

Первичные, или генетические дислипидемии, могут быть обусловлены мутацией одного или нескольких генов. Являются наиболее тяжелыми формами дислипопротеидемии, так как нарушение липидного обмена происходит ещё в детском или юношеском возрасте, что приводит к раннему началу атеросклеротического процесса, соответственно, и раннему дебюту атерогенных ССЗ.

К данной группе относятся множество нозологий с разной частотой встречаемости. Одной из наиболее редких является семейная дисбеталипопротеинемия – 1 случай на 5000 человек. При данной патологии возникает дефект гена АРО Е, что приводит к значительному увеличению ОХС и ТГ, значения которых обычно находятся в пределах 7-10 ммоль/л. Синдром наследственной хиломикронемии (наследственный дефицит лиопропротеинлипазы), при котором происходит значительное увеличение концентрации хиломикронов и ХС ЛОНП, встречается с частотой 2 на 10 человек населения. Болезнь Танжера (анальфалипопротеинемия) и наследственный дефицит лецитин холестерол ацилтрансферазы, при которых происходит дефект генов ABCA1 и LCAT соответственно, встречаются с частотой 1 на 10. При болезни Танжера наблюдается более значительное снижение ХС ЛВП, по сравнению с наследственным дефицитом лецитин холестерол ацилтрансферазы, и, как следствие, отмечается более тяжелое течение заболевания.

Группа семейных дислипидемий включает смешанную семейную гиперлипидемию и семейную гиперхолестеринемию (СГХС).

Смешанная семейная гиперлипидемия возникает с частотой 1 на 100-200 человек. В результате взаимодействия мутировавших USF1 и модифицирующих генов с факторами окружающей среды происходит повышение уровней ХС ЛНП, ТГ или обоих показателей, являющихся важными факторами раннего дебюта ССЗ.

СГХС бывает гетерозиготной (геСГХС) и гомозиготной (гоСГХС). При гетерозиготной форме генетический дефект, унаследован от одного из

родителей, а при гомозиготной от обоих. ГеСГХС встречается довольно часто - в общей популяции 1 случай на 200 человек. ГоСГХС 1 на 300 тыс.-1 млн. человек.

Мутации при смешанной семейной гиперлипидемии приводят к увеличению концентрации ХС ЛНП, ЛОНП и апоВ. Гиперхолестеринемия наблюдается уже с рождения. К достижению среднего возраста, в результате длительного воздействия высоких концентраций ХС на стенку артерий, во многих случаях развиваются атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ишемический инсульт, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, а также атеросклероз иных локализаций) [20, 24, 129, 131, 138, 140]. При гоСГХС проявления атеросклеротических заболеваний отмечаются гораздо раньше – уже на втором десятилетии жизни [24, 30, 41, 57, 60, 138, 140].

В исследованиях Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) делается акцент на невысокой осведомленности о СГХС среди врачей и населения, что приводит к крайне низкому проценту диагностированных случаев и, соответственно, отсутствию необходимого и своевременного лечения [21, 30, 34].

Популяционное кросс-секционное исследование показало, что во всем мире число больных семейной гиперхолестеринемией находится в пределах 14-34 млн. Однако, только 10% из них выявлены, а среди них только 5% получают лечение [17, 24, 55, 57, 115, 116, 117, 134].

Для диагностики геСГХС у взрослых (18 лет и старше) существуют Критерии Dutch Lipid Clinic Network (DLCN). Они включают 5 групп данных: семейный анамнез, индивидуальный анамнез, физикальные данные, уровень ХС-ЛПНП и анализ ДНК. В каждой группе на основании анамнеза, физикального обследования и лабораторных данных необходимо посчитать сумму баллов. Диагноз выставляется на основании этой суммы. В соответствии с набранными баллами СГХС может быть определенной,

вероятной или возможной. Диагноз СГХС устанавливается лишь при наличии определенной или вероятной формы [30, 37, 38, 56, 57, 60, 81].

Чтобы заподозрить у пациента СГХС для его дальнейшего обследования и использования критериев DLCN, ряд авторов рекомендуют при сборе анамнеза обратить внимание на уровень общего ХС  $\geq 8$  ммоль/л или ХС ЛПНП  $\geq 4,9$  ммоль/л, развитие ИБС у мужчин  $< 55$  лет и  $< 60$  лет у женщин и/или раннюю внезапную сердечную смерть члена семьи, а также сухожильные ксантомы [12, 154].

Нельзя не отметить, что первичные дислипидемии входят в группу так называемых рефрактерных дислипидемий, которые требуют особого подхода к диагностике и лечению [10, 29].

Основными причинами вторичных ДЛП является СД, гипотиреоз, хроническая болезнь почек (ХБП), первичный билиарный цирроз, а также малоподвижный образ жизни и алиментарный фактор (избыточное потребление насыщенных жиров, алкоголя, холестерина и транс-изомеров жирных кислот) [5, 9, 141].

В настоящее время ВОЗ принята классификация гиперлипопротеидемий, предложенная D. Fredrickson (1965). Данная классификация предполагает определение риска развития атеросклероза в зависимости от фенотипа гиперлипопротеидемии. Так, IIa, IIb и III типы являются атерогенными, в то время как I, IV и V типы – «относительно» атерогенными [6].

В структуре дислипидемий 45% приходится на IV тип (наследственная гипертриглицеридемия), 40% - на IIb (комбинированная гиперлипидемия), 10% составляет IIa (гиперхолестеринемия), оставшиеся 5% - I (гиперхиломикронемия), III (наследственная дис-беталипопротеидемия) и V (смешанная) типы.

Следует учитывать, что классификация D. Fredrickson не устанавливает диагноз, а лишь фиксирует фенотип ГЛП, вне зависимости от того, является ли она наследственной или приобретенной [100,126].

При применении данной классификации с целью выработки терапевтической стратегии необходимо учитывать уровень ХС ЛВП и Лп(а), значения которых, не включены в Fredrickson [21, 34].

## **1.2. Патогенез нарушений липидного обмена и активации перекисного окисления липидов**

Липидный обмен является одним из самых сложных биохимических процессов в организме человека. Основными липидами, входящими в состав плазмы крови, являются холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), свободные жирные кислоты (ЖК) и фосфолипиды (ФЛ). В крови липиды переносятся специфическими транспортными молекулами – липопротеидами, которые имеют сферическую форму и представляют собой липидно-белковую структуру. Все липопротеиды построены по единому принципу - в центре располагаются молекулы эфиров ХС и ТГ, снаружи, в виде монослоя, - неэтерифицированный (свободный) ХС, фосфолипиды и апобелки [6, 10].

Липопротеины классифицируют по их размерам и плотности (зависящей от соотношения липидов и протеинов). Различают: хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) [13, 16, 19].

Основной функцией липопротеинов является транспорт липидов к тканям и обратно. Липиды в свою очередь необходимы для энергообеспечения организма, построения клеток, а также входят в состав стероидных гормонов и желчных кислот. ЛНП - конечные продукты расщепления ЛПОНП и ЛППП, являются самыми атерогенными липопротеидами. В их составе содержится примерно две трети всего холестерина крови. ЛВП способны забирать свободный холестерин из тканей, в частности артериальной стенки. ЛВП считаются антиатерогенными ЛП. Липопротеид (а) – это конъюгат ЛНП со специфическим апопротеидом,

который, имея сходство с пламиногеном, способен влиять на процесс фибринолиза, подавляя его [106, 126, 140].

Доказано, что нарушение липидного обмена - основной фактор риска развития атеросклероза [88, 93].

Первичным звеном в патогенезе развития локального атеросклеротического поражения стенки сосуда является эндотелиальная дисфункция [74].

Эндотелий регулирует сосудистый тонус через высвобождение вазоконстрикторных и вазодилаторных факторов, которые действуют на гладкомышечные клетки стенки сосуда. Вазоконстрикторные факторы оказывают повреждающее действие на стенку сосуда, к ним относят: эндотелин-1 (ET-1), тромбоксан A<sub>2</sub>, простагландин F<sub>2a</sub>, супероксид-анион (O<sup>2-</sup>). К вазодилаторам относятся: монооксид азота (NO), эндотелиальный фактор гиперполяризации (EDHF), простагландин I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), натрийуретический пептид С-типа и адреномедуллин. Следует отметить, что в норме доминирует синтез вазодилаторных факторов [23, 111].

Гиперхолестеринемия, гипергликемия, АГ, окЛНП, ЛП (а), СРБ и другие факторы риска уменьшают способность эндотелиальных клеток выделять вазодилаторы, тогда как синтез вазоконстрикторов увеличивается. Наряду с этим они оказывают повреждающее действие на структуру гликокаликса, покрывающего эндотелий. Комплексное воздействие этих факторов приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, которая характеризуется нарушением целостности гликокаликса, повышением проницаемости эндотелия, апоптозом эндотелиоцитов, анокозом с образованием дефектов в эндотелии [86, 104, 140].

При повышении проницаемости эндотелия и одновременном повышении концентрации ЛНП и ЛОНП в крови происходит их проникновение в интиму (субэндотелиальное пространство). При прогрессировании эндотелиальной дисфункции диффузия ЛНП в интиму

становится неконтролируемой. Дополнительный риск – попадание в субэндотелиальное пространство ЛП(а), который, как отмечалось выше, обладает протромботическим свойством [41, 70, 102].

Следующее звено патогенеза – окисление ЛНП. В нормальных условиях  $O^{2-}$  заметно не влияет на концентрацию NO, однако при воздействии факторов риска его концентрация стремительно возрастает. В результате супероксид-анион разрушает монооксид азота с образованием пероксинитрита ( $ONOO^-$ ), являющегося мощным оксидантом. Оба аниона в дальнейшем участвуют в образовании окисленных форм ЛНП (окЛНП). Модифицированные ЛНП запускают иммунновоспалительные процессы в сосудистой стенке [28, 56, 134].

Под действием оксидативного стресса, вызванным действием АФК, эндотелий в зоне повреждения выделяет цитокины. Цитокины способствуют проникновению лейкоцитов с сосудистую стенку. Наибольшее значение в атерогенезе имеют макрофаги. Активация макрофагов происходит по двум путям. Первый тип (M1) активируется по классическому пути под действием Th1. На их поверхности экспрессируются определенные типы скавенджер-рецепторов, чувствительных к окЛНП. Опосредуемый ими фагоцитоз стимулирует выделение множества других цитокинов, которые стимулируют привлечение новых моноцитов в сосудистую стенку. Образуется порочный круг. Макрофаги, фагоцитировавшие большое количество окЛНП, трансформируются в так называемые пенистые (или ксантомные) клетки. Эти клетки накапливаются в интиме и являются основой для формирования липидного ядра атеросклеротической бляшки. Основная функция макрофагов второго типа (M2) – клиренс апоптотических клеток, стимуляция профиликации фибробластов и ГМК, способных синтезировать внеклеточный матрикс – основной компонент фиброзной ткани [73, 106, 159].

Дальнейшее развитие атеросклеротического процесса является результатом взаимостимулирующих процессов с участием клеточных и

гуморальных факторов. Нельзя не отметить, что он напрямую зависит от концентрации циркулирующих ЛНП и других апоВ-содержащих липопротеинов, а также общей продолжительности контакта с этими липопротеинами [45, 86, 108].

Таким образом, при эндотелиальной дисфункции все апоВ-содержание липопротеины, диаметр которых  $<70$  нм, включая мелкие липопротеины, богатые ТГ, и их ремнанты способны проникать через эндотелиальный барьер, где они инициируют многокомпонентный процесс, в результате которого происходит отложение липидов и формирование атеромы. Этот процесс, при упомянутых выше условиях, прогрессирует, а выраженность атеросклероза будет прямо пропорциональна общему времени контакта с этими липопротеинами [18, 74, 93].

Известно, что при достижении критической точки может произойти разрыв атеросклеротической бляшки с формированием тромба. Если процесс протекает в коронарных сосудах, происходит острая окклюзия кровотока, которая ведет к возникновению острого коронарного синдрома (ОКС). Это обосновывает необходимость проведения профилактических мероприятий, которые должны включать как коррекцию образа жизни, так и комплекс лечения, целью которого является снижение показателей ХС ЛНП, а также других апоВсодержащих липопротеинов, что позволит снизить риск развития ССЗ атеросклеротического генеза [26, 74, 111].

### **1.3. Традиционные методы лечения и роль активных методов детоксикации при дислипидемии**

Большое значение в результатах лечения имеет степень уменьшения показателей ХС ЛНП и Лп(а) в крови, в результате которого происходит стабилизация и регрессия атеросклеротического процесса в церебральных, венечных и периферических артериальных сосудах, тем самым, снижается риск возникновения инсульта, инфаркта миокарда и гангрены нижних

конечностей. Скрининг на дислипидемии рекомендуется проводить всем пациентам с ССЗ, а также пациентам с повышенным сердечно-сосудистым риском [109, 121].

В 2019 году были разработаны и предложены дополненные рекомендации Европейской ассоциации кардиологов и Европейского атеросклеротического общества по методам ведения больных с дислипидемией. В данных рекомендациях, а также в рекомендациях Российского национального общества по изучению атеросклероза подверглись пересмотру вопросы определения уровня сердечно-сосудистого риска (ССР). Изменения затронули как таблицы установления ССР – шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), так и описания категорий больных с разными рисками [92, 93].

В обновленных рекомендациях указываются следующие данные.

Наиболее высокий риск отмечается у больных с наличием коронар vasкулярных патологий; перенесших в анамнезе инфаркт миокарда, ОКС, с вмешательствами реваскуляторного характера на венечных артериях (транскатанное вмешательство на коронарных сосудах либо подвергшиеся аортокоронарному шунтированию); наличием в анамнезе ишемического инсульта либо патологий со стороны периферических сосудов; с кардиоваскулярными патологиями, верифицированными с помощью ангиографического исследования коронарных сосудов, радионуклидного визуализационного метода исследования, стресс-эхокардиографического исследования, доплерографического исследования сонных артерий; с наличием сахарного диабета с вовлечением в патологический процесс органов-мишеней (повышение концентрации белка в моче) либо с наличием таких ведущих факторов риска, как табакокурение, повышенное АД, увеличение количества липидов в крови; раннее развитие СД I типа (>20 лет); наличие тяжелой формы хронических заболеваний почек (с уровнем СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); СГХС на фоне кардиоваскулярных патологий, - либо наличие одного из наиболее значимых факторов риска.

Пациенты данной группы имеют 10-летний риск развития смертельных случаев по шкале SCORE 10% и более [92, 93].

В группу высокого риска попадают следующие люди: с наличием одного из факторов риска, прежде всего с увеличенными показателями общего холестерина выше 8 ммоль/л, с увеличением показателей ХС ЛПНП выше 4,9 ммоль/л либо с повышенным уровнем АД - более 180/110 мм рт. ст.; с наличием у близких родственников гиперхолестеринемии на фоне отсутствия других наиболее значимых факторов риска; с наличием сахарного диабета при отсутствии патологических изменений со стороны органов-мишеней, страдающие СД в течение более 10 лет на фоне наличия какого-либо из факторов риска; с наличием хронических патологий почек умеренной формы (при уровне СКФ – 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), а также с результатами оценки 10-летнего риска согласно шкале SCORE выше 5%, но не более 10% [92, 93].

В группу с умеренным риском входят лица, у которых оценка 10-летнего риск смерти в соответствии со шкалой SCORE составляет от 1% до 5%. К ним относятся пациенты с сахарным диабетом молодого возраста (пациенты с СД I в возрасте не более 35 лет и с СД II в возрасте не более 50 лет) продолжительностью менее десяти лет без других факторов риска.

В группу с низким риском входят лица, у которых: оценка 10-летнего риск смерти в соответствии со шкалой SCORE не превышает 1 % [92, 93].

В последнее время в литературе можно встретить ещё одну категорию, выделенную из группы лиц с очень высоким риском, к которой относятся лица, у которых данный риск считается экстремальным. В эту группу входят лица с наличием клинически значимых кардиоваскулярных патологий, обусловленных атеросклерозом, с наличием сахарного диабета II типа и/либо с наличием семейной гиперхолестеринемии; с осложнениями со стороны кардиоваскулярной системы при АССЗ, вне зависимости от эффективности проводимого гиполипидемического лечения и/либо с показателями ХС ЛНП до 1,4 ммоль/л; с наличием более одного осложнения со стороны

кардиоваскулярной системы в течение 24 месяцев, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или вне зависимости от эффективности проводимого гиполипидемического лечения и/либо с показателями ХС ЛНП до 1,4 ммоль/л [95, 126, 139].

Важно отметить, что выделение данной категории больных необходимо для грамотного выбора дальнейшей лечебной тактики.

Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации кардиологов и Европейского атеросклеротического общества от 2019 года по тактике ведения больных с гиперлипидемиями, с целью предупреждения вторичного развития заболеваний у лиц с очень высоким риском следует добиться снижения уровня концентрации ХС ЛНП ниже 1,4 ммоль/л (или ниже 55 мг/дл) либо уменьшения данного показателя как минимум в 2 раза относительно исходных показателей. У лиц с атеросклеротическими кардиоваскулярными патологиями и наличием второго случая сосудистого поражения на протяжении 24 месяцев, несмотря на применение максимально переносимых доз гиполипидемических лекарственных препаратов, следует добиться снижения показателей концентрации ХС ЛНП ниже 1,0 ммоль/л (или ниже 40 мг/дл) [92, 93].

У лиц, относящимся к категории с очень высоким риском и с отсутствием СГХС, меры первичной профилактики должны быть направлены на снижение показателей концентрации ХС ЛНП ниже 1,4 ммоль/л (<55 мг/дл), при этом рекомендуется добиться как минимум двукратного уменьшения показателей ХС ЛНП относительно базисных значений. Аналогичной тактики первичной профилактики следует придерживаться при ведении пациентов с очень высоким риском (при наличии ФР, но не имеющих атеросклеротического ССЗ). У пациентов с семейной гиперхолестеринемией и с наличием дополнительного ФР, следует применять терапию как для пациентов с очень высоким риском, в остальных случаях - у пациентов без наличия семейной гиперхолестеринемии и при отсутствии дополнительных

ФР — лечение должно проводиться как для пациентов с высоким риском [86, 138, 163].

При первичной профилактике абсолютный целевой уровень значений ХС ЛПНП у пациентов, относящихся к группе высокого риска, не должен превышать 1,8 ммоль/л (или не более 70 мг/дл); у больных, относящихся к группе с умеренным риском, этот уровень не должен превышать 2,6 ммоль/л (или не более 100 мг/дл), а у больных, относящихся к группе с низким риском, данный уровень не должен превышать 3,0 ммоль/л (или не более 116 мг/дл) [118, 160].

Ряд авторов рекомендует начинать лечение пациентов с дислипидемией с коррекции образа жизни. В это понятие входят: прекращение табакокурения, употребление в пищу продуктов только с низким количеством насыщенных жиров (рекомендуется употреблять продукты из цельного зерна, овощи и фрукты, а также рыбные продукты). Также рекомендуется проведение умеренной физической активности на протяжении 3,5-7 часов в течение 7 дней либо по 30–60 минут в течение большего числа дней в неделю, регулирование ИМТ с достижением показателей в 20–25 кг/м<sup>2</sup>, показатели АД не должны превышать 140/90 мм рт.ст. В группе лиц старшей возрастной категории (старше 65 лет) либо с наличием хронических заболеваний почек целевой уровень систолического АД не должен превышать должен составлять 140 мм рт.ст., а уровень диастолического АД должно находиться ниже 80 мм рт.ст. и не опускаться ниже 70 мм рт.ст., а показатели HbA1c не должны превышать 7% [21, 34, 37, 38, 133, 164].

Несмотря на существенное влияние данных рекомендаций на снижение риска сердечно-сосудистой смерти, одного соблюдения только здорового образа жизни чаще всего не даёт эффекта для достижения вышеуказанных уровней концентрации ХС-ЛПНП.

Авторы подчеркивают, что перед назначением гиполипидемического лечения необходимо точно определить причину ДЛП [17, 29, 38, 92].

К препаратам, используемым с целью борьбы с дислипидемией, относятся ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и PCSK9 (англ. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), селективный ингибитор абсорбции ХС (эзетимиб), производные фиброевой кислоты, лекарственные средства, в которых содержатся омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты [31, 86, 129, 135, 144].

К числу наиболее изученных и часто применяемых с целью профилактики развития кардиоваскулярных патологий лекарственных средств относятся препараты, относящиеся к классу статинов. Они конкурентно угнетают фермент ГМГ-КоА-редуктазы печени, тем самым уменьшая синтез ХС. При уменьшении количества содержания внутри клетки холестерина повышается экспрессия рецепторов липопротеинов низкой плотности на поверхности печеночных клеток, в результате чего увеличивается выведение ЛНП из тока крови, и, тем самым, снижается их содержание в плазменной части крови [51, 63].

Препараты различаются по своей всасывающей способности, биодоступности, возможности связывания с плазменными протеинами, а также по интенсивности выведения и растворимости. К числу применяемых в РФ гиполипидемических лекарственных средств относятся розувастатин, аторвастатин, питавастатин, симвастатин и флувастатин. Уменьшение концентрации содержания в крови ХС ЛНП на 50-55% было установлено при назначении аторвастатина и розувастатина в повышенных дозировках [2, 43, 54, 80].

Авторы подчеркивают, что при назначении одинаковой дозы лекарственного средства наблюдаются существенные индивидуальные вариации уровней снижения показателей ХС ЛНП, чем и обусловлена необходимость мониторинга эффекта после начала терапии [29, 34, 37, 60, 65, 93].

По результатам крупнейшего мета-анализа 27 рандомизированных исследований с различными статинами, уменьшение концентрации ХС-ЛНП

на 1,0 ммоль/л приводит к снижению на 21% риска возникновения сложных сосудистых событий, на 24% риска возникновения грозных коронарных событий, на 24% необходимости применения чрескожного коронарного вмешательства, на 12% риска наступления сосудистой летальности, на 20% риска наступления коронарной летальности и на 8% риска наступления некоронарной сердечной летальности [99, 102, 109, 110, 137, 147].

Ralph Kwame Akyea et al. при исследовании 165 252 пациентов, получавших терапию статинами, отмечают, что за 2 года 84 609 (51,2%) обследуемых не показали снижение показателя ХС ЛПНП и эти пациенты находятся в категории высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений в будущем [95].

В литературе значительное внимание уделяется связи между терапией статинами и развитием сахарного диабета [10, 12, 22].

На основании популяционного проспективного когортного Роттердамского исследования 9535 человек старше 45 лет без СД F Ahmadizar et al. пришли к выводу, что пациенты, принимающие статины, подвержены более высокому риску развития гипергликемии, инсулинорезистентности и, в конечном счете, СД 2 типа [106].

Мета-анализ 20 исследований (18 когортных и 2 «случай – контроль») 2017 года подтвердил более высокий риск развития СД у лиц, получавших терапию статинами [147, 110, 137].

При исследовании популяционных данных в 2019 году Dong-Won Kim et al. не выявили связи между риском возникновения сахарного диабета и кумуляцией статинов при длительном приёме. Однако риск возрастал у лиц с недавним краткосрочным использованием [104].

Однако вопрос изучен не до конца, а единое мнение у специалистов отсутствует. Считается, что снижение абсолютного риска развития кардиоваскулярных патологий у лиц, относящимся к категории высокого риска, статистически значимо увеличивается риск вероятности некоторого роста частоты развития СД.

Эзетимиб — первый гиполипидемический препарат, в основе действия которого лежит ингибирование абсорбции холестерина в кишечнике посредством блокирования белка NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1 protein), способствующего транспорту холестерина из просвета кишечника в печень [2, 80].

Отмечено, что при монотерапии эзетимибом уровень ЛПНП у больных с гиперхолестеринемией снижается на 15–22% [69, 80].

Дальнейшие исследования продемонстрировали безопасность и эффективность сочетания статинов с эзетимибом [99, 107, 133]. Анализ этих исследований показал, что применение эзетимиба, как препарата второй линии, в сочетании со статинowymi препаратами способствует дополнительному уменьшению показателей концентрации ХС ЛНП на 23,4% [2, 99, 107, 113, 115, 133].

С 2016 года в Российской Федерации используются ингибиторы PCSK9 – протеина, оказывающего влияние на экспрессию рецепторов к липопротеинам низкой плотности в печеночных клетках. Из числа существующих препаратов данного класса было выдано разрешение на использование двух из них: эволокумаб в дозах по 140 мг и алирокумаб в дозах по 75 и 150 мг. Данные препараты используются в специальных шприцах-ручках для введения подкожно с периодичностью 2 раза в течение 30 дней [96, 145].

Существует прямо пропорциональная зависимость между концентрацией ХС-ЛНП в плазменной крови и уровнем PCSK9: увеличение уровня и/либо усиление функции PCSK9 приводит к повышению и уровня содержания ХС-ЛНП в плазменной крови. При использовании эволокумаба и алирокумаба может наблюдаться уменьшение показателей ХС ЛНП на 60% и липопротеина (а) на 30% [21, 30, 34, 96].

Национальное общество по исследованию атеросклероза (НОА) предлагает следующие рекомендации по медикаментозной терапии дислипидемии: первым этапом назначать высокоинтенсивную

статинотерапию в максимально переносимых дозировках; в случае невозможности достижения целевых показателей концентрации ХС ЛНП при применении максимально переносимых доз статиновых препаратов рекомендуется подключить к лечению препарат эзетимиб, а с целью вторичной профилактики больным, относящимся к группе очень высокого риска, рекомендуется подключить к лечению и ингибитор PCSK9 [30].

Многие исследователи отмечают, что несмотря на достижение необходимого уровня в показателях ХС-ЛНП у больных может сохраняться остаточный кардиоваскулярный риск, что обуславливают низкой концентрацией в плазменной крови липопротеинов высокой плотности, триглицеридов и липопротеина (а).

Согласно сведениям Framingham Heart Study, увеличение показателей ТГ выше 1,7 ммоль/л свидетельствует о наличии высокого риска возникновения кардиоваскулярных осложнений [108].

К примеру, у лиц, в крови которых концентрация ХС ЛНП достигает значений 1,8 ммоль/л, а уровень концентрации ХС ЛВП достигает значений 1,0 ммоль/л риск развития кардиоваскулярных осложнений существенно выше, чем при уровне концентрации ХС ЛВП в крови  $\geq 1,4$  ммоль/л. Было определено, что риск возникновения кардиоваскулярных осложнений возрастает в 10 раз при увеличении показателей ТГ более 2,3 ммоль/л и при уровне ХС-ЛВП ниже 0,8-1,0 ммоль/л, относительно группы лиц, у которых данные показатели соответствуют нормальным значениям [93, 105, 120].

Согласно сведениям NCEP АТР III, в норме уровень концентрации ТГ в крови находится ниже 1,7 ммоль/л, при показателях концентрации ТГ в крови в пределах 1,7 до 2,3 ммоль/л уровень их содержания считается промежуточно-высоким, при показателях концентрации ГТГ в пределах 2,3-5,6 ммоль/л уровень их содержания считается высоким, а при показателях концентрации ГТГ выше 5,6 ммоль/л уровень их увеличения считается выраженным [134, 141].

Согласно рекомендациям Российских и Европейских специалистов от 2019 г., несмотря на то, что риск развития кардиоваскулярных осложнений повышается при увеличении показателей ТГ выше 1,7 ммоль/л (или более 150 мг/дл), применение препаратов, направленных на уменьшение показателей ТГ до оптимального уровня, является целесообразным лишь у группы лиц с наличием высокого риска, у которых показатели концентрации ТГ в крови составляют более 2,3 ммоль/л (или выше 200 мг/дл) на фоне отсутствия эффективности применения немедикаментозных средств терапии [29, 30].

К препаратам, способствующим снижению концентрации ТГ в плазменной крови, относятся фибраты, ингибиторы PCSK9, n-3 ПНЖК и статины [144].

Метаанализ 2016 года, включавший 10 исследований с участием пациентов, получавших терапию, направленную на достижение целевого уровня ТГ в плазме крови, выявил снижение нежелательных кардиоваскулярных исходов на 12% [159].

Однако, по данным исследования JoAnn E Manson et. al в рамках исследования VITAL, приём n-3 жирных кислот (1 г/сут.) пациентами 50-55 лет не привёл к снижению риска ССО или рака, по сравнению с плацебо [161].

Согласно результатам исследования REDUCE-IT (2019), в которых проводилась оценка эффективности применения икозапента этила в группе пациентов высокого риска, прием препарата в высоких дозах (2 г 2 раза/сут.) в комбинации со статинами снижает риск ССО на 25% [138].

Ещё одной мишенью в лечении пациентов с дислипидемией является Лп(а). Как отмечалось выше, Лп(а), обладая протромботическим и провоспалительным свойствами, попадая в интиму сосуда, способен стимулировать рост атеросклеротической бляшки [70].

Не существует единого мнения ученых по данному вопросу. Так, одни авторы в результате своих исследований пришли к выводам, что повышенная

концентрация липопротеина (а) хоть и ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, но в большинстве случаев этот фактор риска менее значим, чем концентрация ХС ЛПН [75]. Другие же авторы, напротив, утверждают, что между уровнем Лп (а) и риском ССЗ имеется сильная причинно-следственная связь [77, 78].

Масштабное изучение этой проблемы проводилось в 2018 году в рамках исследования с менделевской рандомизацией. Оно включало данные 53 независимых исследований «случай-контроль», в которых приняли участие 62 240 пациентов с ИБС и 127 299 человек контрольной группы. Результаты данного исследования показали, что у пациентов с показателями концентрации Лп(а) выше 430 ммоль/л (или более 180 мг/дл) увеличивается риск возникновения кардиоваскулярных осложнений по сравнению с лицами, у которых концентрация Лп(а) находится в пределах нормы [6, 12, 81, 92, 93].

HPS2-THRIVE Collaborative Group в 2018 году на основании данных этого исследования пришли к выводу, что клинически имеет значение большое абсолютное изменение уровня Лп(а) [124].

Исследования Lonis Pharmaceuticals по изучению влияния антисмысловых олигонуклеотидов на уровень Лп(а) продемонстрировали их эффективность как у пациентов с нормальными значениями Лп(а), так и с увеличенными их показателями. На фоне применяемого лечения отмечалось существенное уменьшение показателей липопротеина (а) - более чем на 90%. В настоящее время проводятся II-III фазы исследования по применению данной тактики лечения. Кроме того, планируется изучить значимость влияния уменьшения показателей липопротеина (а) на риск развития кардиоваскулярных патологий [100].

Предметом специального изучения является терапия пациентов с рефрактерными формами дислипидемии. У большинства больных с наличием дислипидемии при соблюдении рекомендуемой диеты на фоне применения лекарственных средств наблюдалось достижение целевых значений в липидных показателях. При этом, у лиц с наличием

наследственной гиперхолестеринемии данная тактика оказалась слабоэффективной в виду наличия у них врожденных изменений в генах белков-рецепторов к липопротеинам низкой плотности. К примеру, у лиц с наличием гетерозиготной форме СГХС общее число функционирующих рецепторов не превышало 50%, а у лиц с наличием гомозиготной формы патологии данные рецепторы отсутствовали [123, 156].

У лиц данной категории не удастся добиться поддержания целевых значений ХС ЛНП и/либо липопротеина (а) при комплексном применении в течение полугодичного периода времени гиполипидемических лекарственных средств в максимально переносимых дозировках [165].

Потенциальные лица направляются в специализированные медицинские центры, в которых применяется экстракорпоральная гемокоррекция, для выполнения афереза липопротеидов (ЛП-афереза).

В 1975 году впервые описано успешное использование плазмафереза в лечении пациентов с гоСГХС. После длительного курса лечения был отмечен хорошие результаты в динамике нормализации проходимости артериальных сосудов [24, 30, 57, 60, 101, 155, 156]. Последующее применение курса плазмафереза способствовало увеличению сроков продолжительности жизни, в отличие от группы больных, где в терапии не использовался плазмаферез [60, 101, 155, 156].

При применении плазмафереза имеется ряд противопоказаний, обусловленных необходимостью замены плазмы у пациента донорской либо раствором человеческого альбумина, отсутствием селективности процесса, утратой иммуноглобулинов и иных протеидов плазменной крови.

При исследовании в последующем данной проблемы анализировались возможности исключения указанных ограничений.

В 1981 году Stoffel с коллегами удалось создать иммуносорбционные колонки с содержанием антител к низкоплотным липопротеидам у человека. С помощью данных колонок из плазмы крови избирательно удаляются лишь ЛНП, в связи с чем данным метод стал именоваться как ЛНП-аферез [150]. В

1983 году другому ученому С.Н. Покровскому удалось разработать иммуносорбент «Иммунолипосорбер ПкАт». Год спустя ЛНП-аферез был использован в лечении больных в Институте клинической кардиологии, после чего данная процедура стала широко использоваться и во всём мире [64].

Показания для проведения афереза липопротеидов: гоСГХС, геСГХС тяжелого течения, другие виды СГХС, не поддающиеся гиполипидемическому лечению у пациентов с ИБС; увеличение показателей липопротеина (а) у пациентов с ИБС (свыше 60 мг/дл); пациенты с ИБС и гиперхолестеринемией на фоне безэффективного её лечения, у которых ранее выполнялась реваскуляризация (для избежания закупорки и повторных стенозов стентов и шунтов), беременные с рефрактерной гиперхолестеринемией и наличием высокого риска осложнений (прежде всего лица с наследственными видами дислипидемии, сопровождающимися увеличением вязкости крови, увеличением показателей концентрации в крови липопротеина (а)) [58, 149].

Процедура афереза выполняется строго в специализированных отделениях с периодичность 1 раз в 7 или 14 дней. Во время проведения плазмафереза из плазменной части крови больного удаляется до 80% ХС ЛНП и липопротеина (а), объем которых зависит от общего количества обработанной плазмы. В этом случае количество содержания ХС ЛНП и липопротеина (а) в крови уменьшается на 70–80% [33, 64].

В настоящее время используются несколько способов афереза липопротеидов: липидная фильтрация, каскадная плазмофильтрация, гепарин-преципитация ЛНП (HELP), иммуносорбция ЛНП и Лп(а), аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов [33, 64].

Процедуры иммуносорбции выполняются по всему миру уже в течение более четверти века. Для проведения данной процедуры у больного берется кровь, далее из неё выделяют форменные элементы с непосредственным их возвратом обратно в кровоток. Оставшуюся плазменную часть крови

поочередно пропускают через две иммуносорбционные колонки, в которых содержатся поликлональные антитела, с помощью которых происходит избирательная преципитация атерогенных ЛНП и липопротеина (а). после этого плазму крови также возвращают обратно в кровоток больному, при этом в ней сохраняются все необходимые протеины, гормоны, ферменты, витамины, а также липопротеиды высокой плотности. Средняя продолжительность процедуры составляет 3-4 часа, в течение которых обрабатывается примерно 4-6 л плазмы крови. Интервальный период от 7 до 14 дней между процедурами считается наиболее оптимальным. При проведении данной терапии для одного больного потребуется две индивидуальные колонки, годные к применению свыше 150 раз в течение 24 месяцев [139, 159].

У пациентов с выраженной гиперлипидемией и гипервязкостью широко применяется каскадная плазмофильтрация с использованием специальных каскадных плазменных фильтров [120].

Первичное выделение из крови плазменной части чаще выполняется с помощью специального сепаратора кровяных клеток Кобе-Спектра, несколько реже с использованием АС-204 или с применением аппарата Octo Nova. Вторичный плазменный фильтр Эвафлюкс 5А или другие реофильтры позволяют выделить из плазмы концентрат, в котором имеются макромолекулы (ЛНП, липопротеин (а), фибриноген и триглицериды), и плазмофильтрат, в котором имеются остальные компоненты плазменной части крови, имеющие небольшие размеры. Выделенный плазмофильтрат возвращают обратно в кровоток больному, а полученный концентрат извлекают (в среднем объеме 200-600 мл в течение одной процедуры). Вместо удаленного из плазмы концентрата добавляется электролитный раствор, если же также отмечается снижение уровня альбуминов в крови, то добавляют и 5% раствор альбумина [128].

Используется также и способ термофильтрации, во время которой происходит подогревание плазмы до 38°C, благодаря чему увеличивается

объем удаляемых липопротеидов низкой плотной и снижается объем потери липопротеидов высокой плотной, при сравнении с таковым эффектом при использовании стандартного способа каскадной плазмофильтрации [69, 90, 150].

По литературным данным, после проведения каскадной плазмофильтрации общее количество холестерина снижается на 65-67%, количество липопротеина (а) снижается на 70%, количество ЛНП снижается на 72%, количество ТГ снижается 54%, количество фибриногена снижается на 63%, показатели вязкости плазмы уменьшаются на 16%, а показатели липопротеидов высокой плотности снижаются на 30% [64, 90]. Согласно результатам исследования REMUKAST, проводимого с участием 52 больных, у которых в общей сложности бфли выполнены 1702 процедуры, у этих пациентов наблюдалось существенное уменьшение показателей содержания в крови атерогенных липопротеидов на фоне значительного улучшения гемореологии [102].

Гепарин-преципитация ЛНП, или HELP-аферез, позволяет одновременно удалить из плазменной части крови липопротеиды низкой плотности, липопротеин (а), фибриноген и СРБ. Для проведения данной процедуры используется аппарат марки В|Braun. Первоначально кровь больного проходит через плазменный фильтр, в котором происходит выделение её на плазму и форменные элементы. Последние после селекции непосредственно попадают обратно в кровоток больного. К выделенной плазме добавляют гепарин в объеме 100 ед/мл и ацетат натрия, уровень рН которого составляет 4,85. После этого плазма проходит через специальный фильтр, уровень рН в котором составляет 5,12. В данном фильтре из плазмы за счет преципитации удаляются ЛНП, липопротеин (а) и фибриноген. Затем плазма с буфером проводится через адсорбер гепарина для очищения от последнего. После этого выполняется бикарбонатный диализ и проводится ультрафильтрация плазмы, которые способствуют восстановлению физиологических величин рН в плазме, её объема, при этом из плазмы

удаляется и ацетат натрия. Далее плазма поступает обратно в кровоток больного. Продолжительность процедуры составляет около 1,5 часов, в течение которых очищается около 3 литров плазмы [33].

Результаты оценки применения процедуры HELP-афереза, согласно данным большого числа проведенных экспериментальным и клиническим путем исследований, свидетельствуют об её эффективности и безопасности. При использовании в течение большого периода времени данной процедуры в терапии больных с ИБС отмечалось сокращение частоты случаев возникновения ИМ на 97%, по отношению к таковому показателю при применении в лечении только лекарственных препаратов [33].

В 1996 году в ФРГ впервые была выполнена прямая адсорбция липопротеинов низкой плотности из крови пациента (процедура DALI). При данной процедуре, в отличие от описанных выше, не происходит выделение крови плазменной её части и форменных элементов. Кровь поступает прямо в колонку, в которой содержатся полиакриламидные гранулы, на поверхности которых имеется полиакрилат с отрицательным зарядом, что позволяет захватить из крови ХС-ЛНП и липопротеин (а), в результате этого уровень их содержания в крови уменьшается на 60-70%. При этом концентрация ХС ЛВП и фибриногена не изменяется. Требуется применение антикоагулянтов - гепарина или АСД. Отрицательной стороной данной процедуры является то, что не во всех случаях больные смогут спокойно перенести большой экстракорпоральный объем крови при применении колонок DALI-750 и DALI-1000, а стандартных колонок DALI-500 не всегда достаточно для удаления липопротеидов. Кроме того, колонки адсорбируют положительно заряженные ионы, в том числе кальций и магний, а также ряд других компонентов плазмы [121, 138].

Значительный интерес представляют работы по изучению других сердечно-сосудистых эффектов афереза липопротеидов.

Так, по результатам LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study в группе больных, которым в течение 2 лет проводились процедуры ЛНП-

афереза, наблюдалось улучшение перфузии миокарда, чего не было в группе пациентов находившихся на лекарственной терапии [127].

Исследования, проведенные M.V. Ezhov et al. (2015) при изучении влияния монотерапии аторвастатином и комбинированной терапии ЛНП-аферезом и атовастатином у пациентов очень высокого риска, показывают, что у пациентов при комбинированной терапии наряду с улучшением показателей липидов крови происходит уменьшение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, по сравнению с группой, получавших в только аторвастатин [145]. Похожие результаты получили ещё в 1996 году A.A. Kroon et al. и N. Koga в 1999 году при исследовании пациентов с СГХС [127].

До начала гиполипидемической терапии необходимо измерить уровень липидов, как минимум два раза с интервалом в 1–12 недель. Исключение составляют пациенты с очень высоким риском и ОКС, которым необходимо немедленное начало лечения. Контроль проводимого гиполипидемического лечения необходимо проводить через 8 ( $\pm 4$ ) недель от момента его начала. В случае изменения дозировки и/либо при применении комбинированного лечения: контроль проводится через 8 ( $\pm 4$ ) недель и вплоть до установления целевых показателей содержания липидов в крови, после чего контроль проводится каждый год, если не возникают причины для необходимости более частого мониторинга [104, 113].

Мониторинг печеночных и мышечных ферментов необходимо проводить, как минимум два раза: перед началом терапии и спустя 2-3 месяца после начала её применения либо после повышения дозировки лекарственного вещества. Рутинный мониторинг АЛТ должен проводиться только при обнаружении признаков, указывающих на печеночную патологию. Также следует производить контроль показателей АЛТ при использовании в терапии фибратов [134, 156].

Таким образом, проведенный обзор имеющихся в литературе сведений, касающихся нарушений липидного обмена, свидетельствует об огромной

значимости рассматриваемой проблемы, т.к. высокий уровень атерогенности максимально повышает риск развития как сердечно-сосудистой патологии, так и ее фатальных осложнений. Коррекция липидного спектра в организме человека – длительный сложный процесс, не всегда поддающийся медикаментозной коррекции. Изменение образа жизни, характера питания, отказ от вредных привычек являются модифицируемыми факторами риска дислипидемии, на которые делается особый акцент мировым медицинским сообществом. К сожалению, низкая приверженность к здоровому образу жизни, наличие немодифицируемых факторов риска развития заболевания (возраст, пол, наследственность, беременность и др.), серьезные осложнения, возникающие при длительном приеме высоких доз статинов, резистентность к лечению значительно ограничивают терапевтическую возможность эффективности гиполипидемического лечения. Поэтому особую значимость приобретают методы экстракорпоральной коррекции уровня липидов в крови. Несмотря на многолетнюю историю своего развития и модернизацию, их результаты до сих пор не удовлетворяют лечащих врачей, обладая как положительными, так и отрицательными эффектами. Поэтому поиск новых комбинаций лечения, в том числе мембранных технологий, представляет актуальную проблему коррекции дислипидемии с целью снижения атерогенности и предотвращения её фатальных осложнений, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы.

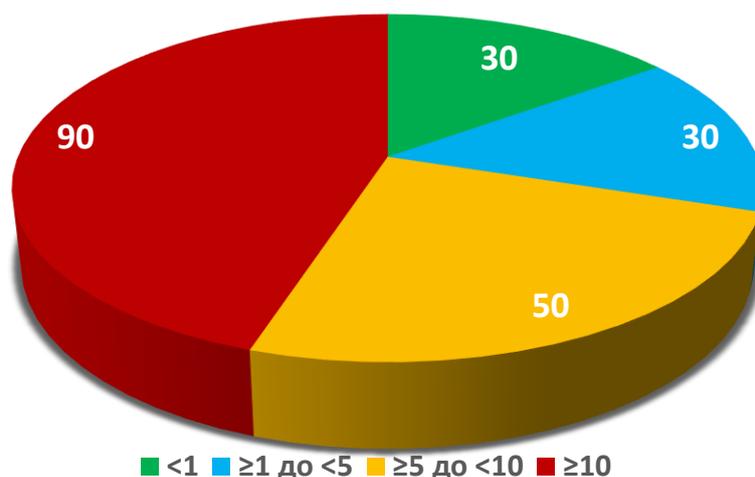
## Глава 2. Материал и методы исследования

### 2.1. Клиническая характеристика больных

В диссертационном исследовании проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов комплексного клиничко-лабораторного и инструментального исследования 200 больных с дислипидемиями различной этиологии, из которых выбраны 90 пациентов с рефрактерной дислипидемией (РД), составляющие основную - проспективную – группу, и 30 практически здоровых добровольцев. Исследование и лечение больных осуществлялись в ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» (ГНЦРиД), в ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» (РКЦК) и в отделении кардио-ревматологии ГКБ №2 им. А. Карима.

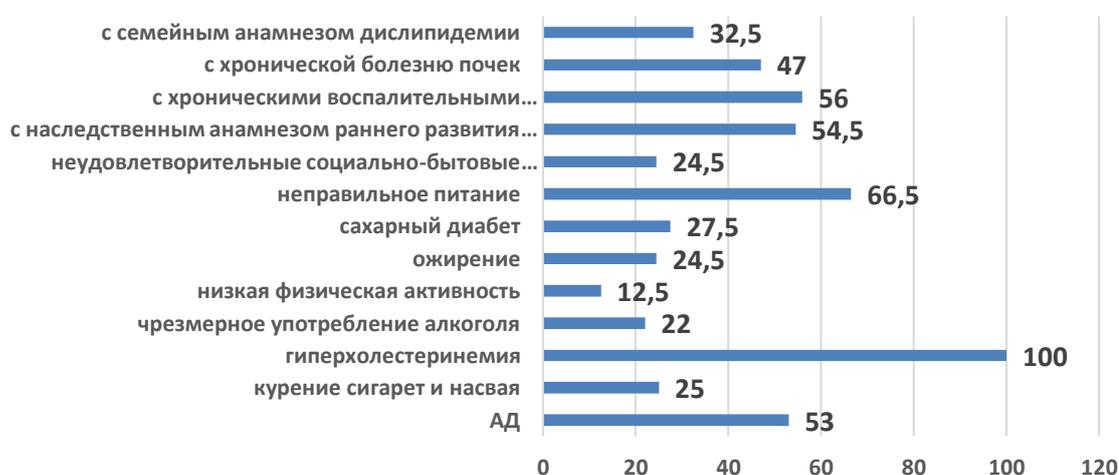
При поступлении больных в ГНЦРиД для диагностики и лечения дислипидемии использовали классификации гиперлипопротеинемий (ВОЗ) по D. Fredrickson (1970), классификации МКБ 10-го пересмотра (1998), а также рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК), Европейского общества атеросклероза (ЕОА) (2012) и клинические рекомендации Таджикистана (2013).

Изучение общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска у 200 больных по шкале SCORE (Системная оценка коронарного риска) и ВОЗ показало наличие общих факторов. При этом у 90 (45,0%) пациентов выявлен очень высокий риск ( $\geq 10$ ), у 50 (25,0%) больных - высокий риск ( $\geq 5$  до  $< 10$ ), 30 (15,0%) - умеренный риск ( $\geq 1$  до  $< 5$ ) и 30 (15,0%) - низкий риск ( $< 1$ ) (рисунок 2.1).



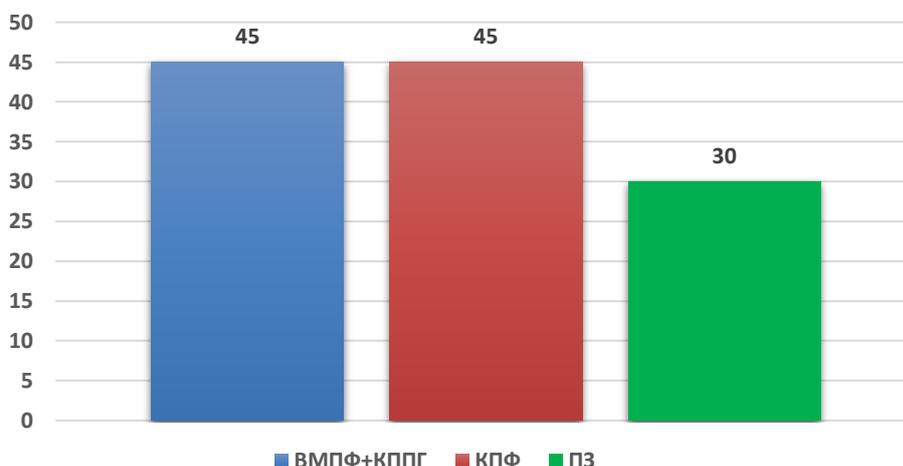
**Рисунок 2.1. - Анализ общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска по шкале SCORE**

Анализ основных факторов риска развития ССЗ показал, что у 106 (53%) регистрировалось повышенное АД, у 50 (25%) - курение сигарет и насвая, гиперхолестеринемия выявлена у 200 (100%), чрезмерно употребляли алкоголь - 22%, низкая физическая активность отмечена у 12,5%, ожирение - у 24,5%, сахарный диабет - у 27,5%, неправильное питание - у 66,5%, неудовлетворительные социально-бытовые условия и низкий экономический статус - у 24,5%, наследственный анамнез раннего развития ССЗ – у 54,5%, хронические воспалительные заболевания - у 56%, хроническая болезнь почек – у 47%, семейный анамнез дислипидемии – у 32,5% обследованных нами больных (рисунок 2.2).



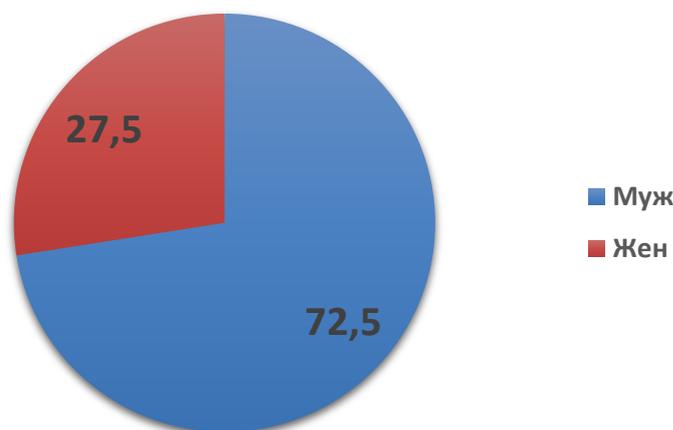
**Рисунок 2.2. - Анализ основных факторов риска развития ССЗ у больных с дислипидемией**

Все 90 больных с рефрактерной дислипидемией были разделены на 2 группы по 45 человек. В 1-й группе 45 больным (50,0%), получавшим стандартную противодислипидемическую терапию, согласно рекомендациям, в комплекс лечения включен высокообъемный мембранный плазмаферез (ВМПФ) в комбинации с криопреципитацией гепарином (КППГ). 2-ю группу составили также 45 больных (50,0%), которым кроме стандартной терапии проведен каскадный плазмаферез (КПФ) (рисунок 2.3).



**Рисунок 2.3. - Распределение больных по группам в зависимости от метода КИТ**

Среди исследованных 200 пациентов мужчин было 145 (72,5%), женщин - 55 (27,5%), т.е. наряду с возрастом, пол является немодифицируемым фактором риска развития дислипидемии (рисунок 2.4).



**Рисунок 2.4. - Распределение исследованных больных по полу**

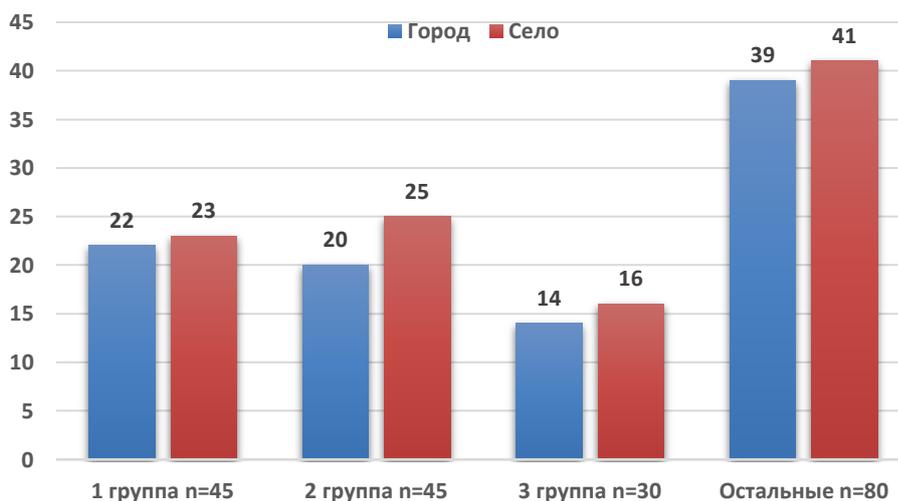
Возраст обследованных 200 больных колебался от 18 до более 74 лет, преобладали пациенты от 45 до 74 лет (88,5%), при этом в 1 и 2 группах их доля составила 91,1%, в контрольной – 86,3% (таблица 2.1).

**Таблица 2.1. - Возраст больных с рефрактерной дислипидемией (по ВОЗ), абс (%)**

Группа	Возраст больных		
	18-44 лет	45-59 лет	60-74 лет
1 группа (n=45)	4 (8,9%)	24 (53,3%)	17 (37,8%)
2 группа (n=45)	4 (8,9%)	23 (51,1%)	18 (40,0%)
3 группа (n=30)	4 (13,3%)	18 (60,0%)	8 (26,7%)
<b>p</b>	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$  для произвольных таблиц)

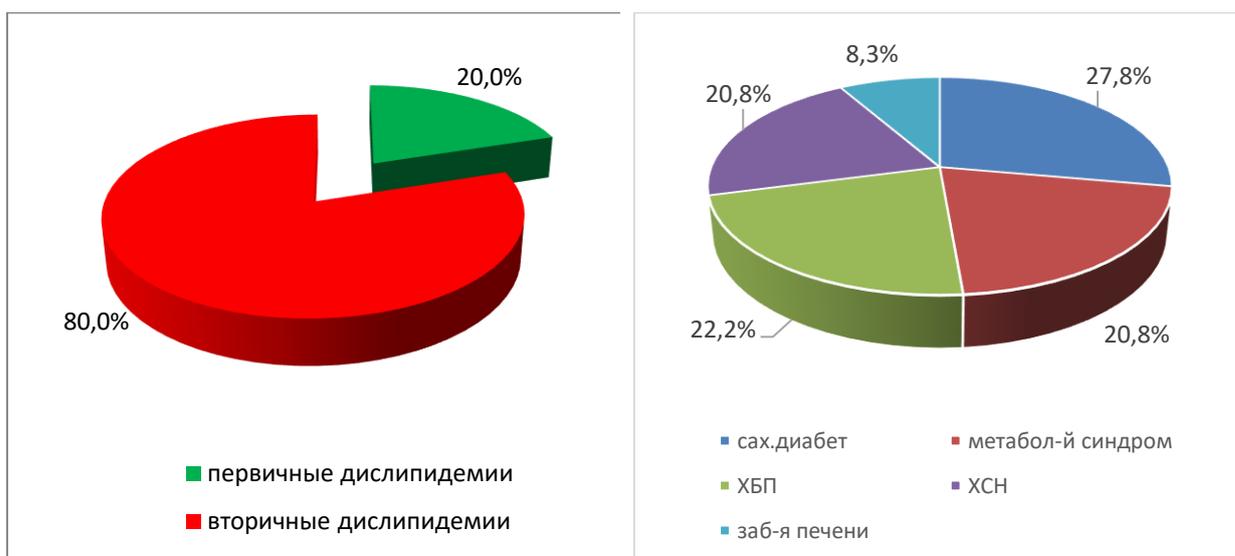
Из 200 больных жителей кишлаков и районов было 105 (52,5%), городов – 95 (47,5%), при этом в 1 группе городские жители составили 48,9%, во 2-й группе - 44,4%, в контрольной – 46,7% (рисунок 2.5).



**Рисунок 2.5. - Распределение больных по месту жительства**

Исходя из клинической классификации дислипидемии, первичные дислипидемии составили 20% (n=18), из них обычные (полигенные) - 66,7% (n=12), семейные (моногенные) - 33,3% (n=6). Вторичных дислипидемий было 80% (n=72), их них сахарный диабет (СД) - 27,8% (n=20),

метаболический синдром - 20,8% (n=15), хроническая болезнь почек (ХБП) - 22,2% (n=16), заболевания печени - 8,3% (n=6), хроническая сердечная недостаточность - 20,8% (n=15) (рисунок 2.6).



**Рисунок 2.6. - Распределение больных согласно клинической классификации дислипидемии**

Все больные получали противодислипидемическую терапию согласно принятым протоколам МЗиСЗН РТ, однако, несмотря соблюдение правиллечения, уровни ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ были значительно выше нормы, а ЛПВП - значительно ниже нормы, Так, 68,9% принимали терапию более года в 1-й группе и 62,2% - во 2-й (таблица 2.2).

**Таблица 2.2. - Длительность приема стандартной терапии дислипидемии**

Группа	До 6 месяцев	До года	1-2 года	Более 2 лет
<b>1 группа (n=45)</b>	8 (17,8%)	6 (13,3%)	17 (37,8%)	14 (31,1 %)
<b>2 группа (n=45)</b>	9 (20,0%)	8 (17,8%)	16 (35,6%)	12 (26,7%)
<b>p</b>	>0,05*	>0,05*	>0,05	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ , \*с поправкой Йетса)

Диагноз «избыточная масса тела» или «ожирение» ставили на основании исследования ИМТ согласно критериям ВОЗ (2018). Из 200

исследованных преобладали пациенты с ожирением 2 степени - 52,0%, с 3 степенью было 42,0%, с 1 степенью - всего 6% (таблица 2.3).

**Таблица 2.3. - Степень ожирения по ИМТ**

Группа	Степень ожирения		
	$\geq 30$ и $< 35$	$\geq 35$ и $< 40$	$\geq 40$
<b>1 группа (n=45)</b>	2 (4,4%)	25 (55,6%)	18 (40,0%)
<b>2 группа (n=45)</b>	3 (6,7%)	24 (53,3%)	18 (40,0%)
<b>3 группа (n=30)</b>	2 (6,7%)	15 (50,0%)	13 (43,3%)
<b>p</b>	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$  для произвольных таблиц)

Всем исследуемым больным в рамках лечения были предписаны рекомендации ЕОК, ЕОА, МЗиСЗН РТ по изменению факторов риска, однако в результате не все пациенты смогли соблюдать установленные рекомендации. Так, образ жизни из 90 пациентов изменили только 16, были более активны и смогли снизить массу тела 7 пациентов, 8 пациентов отказались от употребления алкоголя, 16 - от курения и 15 – от курения насвая, 5 пациентов смогли полностью следовать рекомендациям по питанию (таблица 2.4).

**Таблица 2.4. - Количественная оценка приверженности пациентов к рекомендациям ЕОК, ЕОА, МЗиСЗН РТ, абс (%)**

Группа	1 группа n=45	2 группа n=45	p
Изменение образа жизни	8 (17,8%)	8 (17,8%)	>0,05
Масса тела и физическая активность	4 (8,9%)	3 (6,7%)	>0,05
Употребление алкоголя	3 (6,7%)	5 (11,1%)	>0,05
Курение	8 (17,8%)	8 (17,8%)	>0,05
Употребление насвая	8 (17,8%)	7 (15,6%)	>0,05
Правильное питание и соблюдение диеты	2 (4,4%)	3 (6,7%)	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Мы проанализировали осложнения, связанные с приемом статинов и других липидоснижающих препаратов. Из 90 пациентов с выявленной РД выявлено, что более 70% из них принимали максимальные дозы препаратов. Среди исследуемых пациентов выявлены 3 случая нарушений психики, у 21 больного возникали головные боли и головокружения, у 6 возникала “пелена” перед глазами, у 11 - шум в ушах, у 11 – носовые кровотечения, у 61 – нарушения пищеварения различной степени (запоры, панкреатит и др.), у 7-х отмечался холестаз, у 13 - аллергические реакции, по 2 случая дисфункции половых и органов кроветворения. Из 137 случаев выявленных побочных эффектов у 28 пациентов проявлялись 2, у 16 - 3 побочных эффекта (таблица 2.5). Все пациенты связывали развитие побочных эффектов именно с приемом препаратов.

**Таблица 2.5. - Побочные эффекты, возникшие на фоне приёма статинов, абс (%)**

Побочный эффект	1 группа n=45	2 группа n=45	p
Нарушение психики	3 6,7%	0 0%	>0,05
Со стороны нервной системы	11 24,4%	10 22,2%	>0,05
Со стороны органа зрения	3 6,7%	3 6,7%	>0,05
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	6 13,3%	5 11,1%	>0,05
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	5 11,1%	6 13,3%	>0,05
Со стороны пищеварительного тракта	30 66,7%	31 68,9%	>0,05
Со стороны печени и желчевыводящих путей	4 8,9%	3 6,7%	>0,05
Со стороны половых органов и молочной железы	1 2,2%	1 2,2%	>0,05
Со стороны иммунной системы	6 13,3%	7 15,6%	>0,05
Со стороны органов кроветворения	1 2,2%	1 2,2%	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

## 2.2. Методы исследования

При поступлении больных проводился сбор жалоб, анамнеза (жизни и заболевания), изучение факторов риска (образ жизни, питание, вредные привычки и др.), состояние и тяжесть основной патологии, наличие коморбидных состояний и др. Пациентам проводились общие клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Определялся ИМТ путем деления массы тела (кг) на квадрат роста (м<sup>2</sup>). При этом, согласно ВОЗ (2018), диагноз «избыточная масса тела» или «ожирение» у взрослых ставится в следующих случаях:

ИМТ < 18,5 - ниже нормальной массы тела

ИМТ  $\geq$  18,5 и < 25 - нормальная масса тела

ИМТ  $\geq$  25 и < 30 - избыточная масса тела

ИМТ  $\geq$  30 и < 35 - ожирение I степени

ИМТ  $\geq$  35 и < 40 - ожирение II степени

ИМТ  $\geq$  40 - ожирение III степени

С целью изучения характера липидного обмена исследовали концентрации общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и определяли индекс атерогенности (К<sub>ат</sub>). Исследование проводилось энзиматическим колориметрическим методом на аппарате Dr. Lange с использованием реактивов фирмы Cormay. Концентрацию Хс ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда:

$$\text{ЛПНП} = \text{Хс} - (\text{ЛПВП} + \text{ТГ}) / 2,2$$

Индекс атерогенности рассчитывали по формуле (Климов А.Н., Никулина Н.Г., 1984):

$$\text{Каг} = \text{ХС} - \text{ХС ЛПВП} / \text{ХС ЛПВП}$$

Учитывая важность нарушения показателей ПОЛ в развитии ранних осложнений у больных с дислипидемиями, исследовали состояние ПОЛ при проведении КИТ в комбинации с эфферентными методами, что имеет важное значение для лабораторной оценки эффективности проводимого лечения.

Оценка состояния процессов ПОЛ осуществлялась путем измерения в сыворотке крови содержания малонового диальдегида (МДА) и супероксиддисмутазы (СОД). Определение МДА проводили по Владимирову Ю.А. и Арчакову А.И. (1972), СОД - по LAL-тесту. Для реализации механизмов антиоксидантной защиты организма количественно определяли аскорбиновую кислоту с 2,6-дихлорфенолиндофенолом по методу Тильманса (1981).

Была проведена доплер-эхографическая проба с реактивной гиперемией, или эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) - на плечевой артерии. Исследования проводили на УЗД аппарате Аллока-650-SSD с использованием линейного датчика с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Пациентам давали нитроглицерин под язык и через 10 мин проводили пробы с реактивной гиперемией. Артериальный диаметр измеряли в непосредственной близости от выбранного анатомического маркера. Исследования проводили методом, предложенным D. Celermajer и соавт. в модификации Затейщикова Д.А. Измеряли диаметр артерии с использованием двух точек устанавливаемым ультразвуковым курсором: первый – на границе адвентиция-медия передней стенки артерии, а второй – на границе медиа-адвентиция задней стенки [23]. Изображение сосуда автоматически синхронизировали с зубцом R ЭКГ. Диаметр плечевой артерии считали среднюю величину, вычисленную по трем сердечным циклам. Рассчитывалась потокозависимая дилатация, как характеристика эндотелийзависимого ответа, равная отношению изменений диаметра

плечевой артерии в течение реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое, выраженную в процентах к исходному диаметру.

Показатели гемокоагуляции оценивались по коагулограмме, включающей: время свертывания крови по Ли-Уайту (ВСК), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген по Рутбергу, антитромбин III (АТ III), фибринолитическую активность крови (ФАК) по Бизвеллу, продукты деградации фибрина и фибриногена (Д-димер), тромбоциты, вязкость крови определяли на аппарате Вискозиметр ВК-4, гемоглобин – фотометрическим методом и гематокрит - по общепринятым методикам. Общий белок определяли биуретовым методом с реактивом Несслера, альбумин и глобулины - общепринятыми методиками.

Кровь для определения показателей липидного обмена и продуктов перекисного окисления липидов брали из кубитальной вены. Изучали концентрацию общих липидов по реакции с сульфифосфорнованилиновым реактивом. Данная методика заключается в том, что к 0,1 мл сыворотки прибавляли 5 мл концентрированной серной кислоты. Содержимое пробирки тщательно перемешивали и помещали на 10 мин. в кипящую водяную баню. Пробирки вынимали и сразу охлаждали под водопроводной водой до комнатной температуры. Из каждой пробирки 0,2 мл смеси помещали в чистую пробирку, добавляли 3 мл фосфорно-ванилиновой смеси, тщательно перемешивали и оставляли стоять 45 мин. в темноте при комнатной температуре. Измеряли на ФЭК-е при длине волны 500-600 нм (зеленый светофильтр) в кювете с толщиной слоя против холостой пробы. Холостую пробу ставят так же, как и опытную, но вместо сыворотки берут 0,1 мл воды.

Исследование показателей липидного обмена и процессов перекисного окисления липидов было проведено в клинко-биохимической лаборатории «21-й век», Национальной медицинской лаборатории МЗиСЗН РТ, лаборатории РКЦК и ГНЦРид г. Душанбе.

Исследуемые группы были сопоставимы по своему исходному статусу, возрасту, массе тела, сопутствующей патологии и основным показателям гомеостаза. Исследуемые группы сформированы по принципу репрезентативной выборки. Так, исследовались пациенты, получавшие лечение в Республиканском клиническом центре кардиологии и в Городском научном центре реанимации и детоксикации.

### **2.3. Традиционные методы лечения дислипидемии**

Традиционные методы лечения дислипидемий были проведены на основе рекомендаций ЕОЕ, ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий при участии Европейской ассоциации профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и реабилитации (ЕАСРР). Консервативное лечение проводилось статинами и фибратами. Следует учесть, что применение гиполипидемических препаратов не показано при планировании беременности, во время беременности и в период грудного вскармливания. При этом могут применяться секвестранты желчных кислот (которые не абсорбируются). Пациентам пожилого возраста с установленным ССЗ рекомендовано использование статинов также, как и пациентам молодого возраста. Так как у пациентов пожилого возраста часто имеется сопутствующая патология, которая влияет на фармакокинетику лекарств, рекомендуется начинать проведение гиполипидемической терапии с низких доз, затем увеличивая дозу до достижения целевых уровней липидов, которые такие же, как и более молодых лиц. Назначение статинов может быть целесообразным у пациентов пожилого возраста, не страдающих ССЗ, особенно при наличии гипертензии, курения, диабета и дислипидемии.

Больным с сахарным диабетом 1 типа с наличием микроальбуминурии и/или болезни почек рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП (минимум на 50%) назначением статинов в качестве средства выбора (в некоторых случаях показана комбинированная терапия) независимо от исходной

концентрации ХС-ЛПНП. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ССЗ или ХБП, а также у пациентов в возрасте >40 лет без ССЗ, но с наличием одного и более других факторов риска или с признаками поражения органов-мишеней рекомендуемый уровень ХС-ЛПНП составляет <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл); дополнительными целями терапии являются уровни ХС-нелВП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) и апоВ <80 мг/дл. У пациентов с СД 2 типа без дополнительных факторов риска основной целью терапии является достижение уровня ХС-ЛПНП <2,6 ммоль/л (100 мг/дл). Дополнительными целями лечения является достижение уровня ХС-нелВП <3,4 ммоль/л (130 мг/дл) и уровня апоВ <100 мг/дл.

Пациентам с ОКС рекомендуется начать или продолжить терапию высокими дозами статинов в ранние сроки после госпитализации без противопоказаний или непереносимости, независимо от начальных значений ХС-ЛПНП. Если целевой уровень ХС-ЛПНП не достигается с наибольшей переносимой дозой статинов, следует рассматривать эзетимиб в сочетании со статинами у пациентов после ОКС. Если целевой уровень ХС-ЛПНП не достигается с самой высокой переносимой дозой статинов и/или эзетимиба, можно рассматривать ингибиторы PCSK9 в дополнение к гиполипидемической терапии; или отдельно или в сочетании с эзетимибом - у пациентов с непереносимостью или противопоказаниями к приему статинов. Уровень липидов должен быть пересмотрен через 4-6 недель после ОКС, чтобы определить, достигнуты ли целевые уровни ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или снижены, по меньшей мере, на 50%, если базовые значения составляли от 1,8 до 3,5 ммоль/л (70 и 135 мг/дл). Дозу терапии затем следует соответствующим образом адаптировать. Перед ЧКВ может рассматриваться нагрузочная доза высокими дозами статинов.

Пациентам с сердечной недостаточностью использование статинов с целью снижения уровня холестерина не показано при отсутствии других показаний. n-3 полиненасыщенные жирные кислоты в дозе 1 г в сутки

целесообразно добавлять к схеме оптимальной терапии пациентов с сердечной недостаточностью.

Проведение гиполипидемической терапии не рекомендовано пациентам со стенозом аортального клапана без ИБС при отсутствии других показаний.

Пациенты с 3-5 стадиями ХБП относятся к группе высокого или очень высокого риска ССЗ. Использование статинов или комбинации статинов и эзетимиба показано пациентам с ХБП без гемодиализа. У пациентов с ХБП, зависимых от гемодиализа, и без атеросклеротического ССЗ использование статинов не рекомендовано. У пациентов, принимающих статины, эзетимиб или комбинацию статинов и эзетимиба во время начала гемодиализа прием этих препаратов следует продолжать, особенно при наличии ССЗ. Терапия статинами может рассматриваться у взрослых пациентов после трансплантации почки.

Больным с атеросклеротическим поражением периферических сосудов рекомендуется проведение гиполипидемической терапии (основанной преимущественно на назначении статинов), т.к. они имеют очень высокий риск развития ССЗ. Использование статинов также рекомендуется для предотвращения прогрессирования аневризмы брюшного отдела аорты.

Пациентам в качестве профилактики инсульта рекомендуется использовать статины для достижения установленных терапевтических целей. Статины рекомендуется назначать пациентам, перенесшим ишемический инсульт или ТИА некардиоэмболической этиологии в качестве вторичной профилактики инсульта.

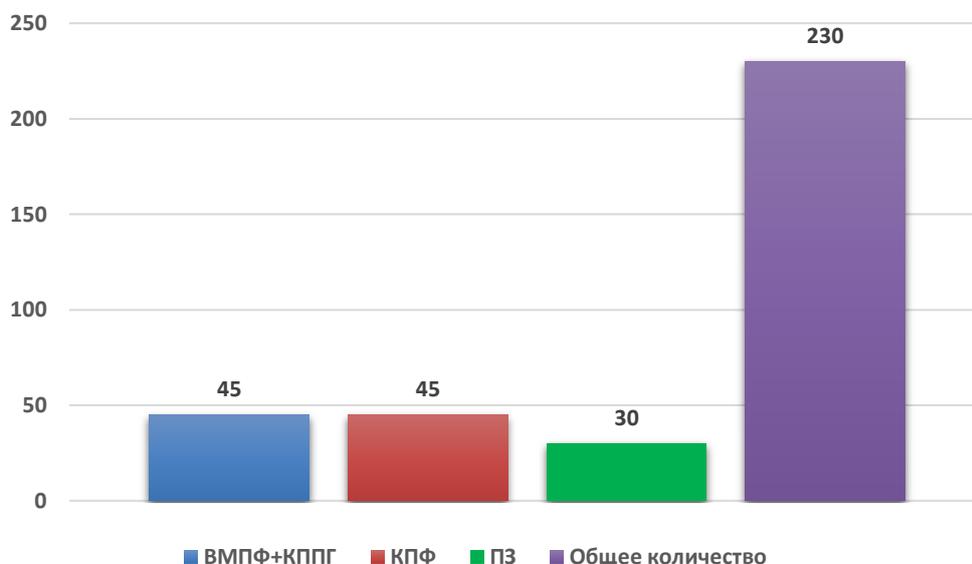
#### **2.4. Методика высокообъемного мембранного плазмафереза в комбинации с криопреципитацией гепарином**

Плазмаферез – это метод очищения крови, при котором удаляется плазменная часть крови и замещается различными комбинациями инфузионных препаратов в зависимости от объема удаляемой плазмы. При высокообъемном мембранном плазмаферезе (ВМП) удаляют более 50% объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Процедуры проводили в отделении гемодиализа либо у кровати больного выездной специализированной реанимационно-детоксикологической бригадой ГУ ГНЦРиД. Режим: 1 раз в 10-15 дней, всего 3 раза. Перед каждой процедурой выполняли осмотр пациента, физикальное обследование, производили забор крови для сравнения анализов и выявления эффективности. В случае наличия противопоказаний ВМП не проводили. Рассчитывали объем ОЦП методом Сидоры по формулам:

- $\text{ОЦК фактический (л)} = \text{МТ} / \text{Весовая часть ОЦК}$
- Весовую часть определяли по гематокриту
- $\text{ОЦЭ (мл/кг)} = \text{ОЦК (мл/кг)} \times 35 / 100$
- $\text{ОЦП (мл/кг)} = \text{ОЦК} - \text{ОЦЭ}$

Все расчёты производились на программе MS Excel 2013 по заданным формулам. Устанавливали периферический венозный доступ кубитальным катетером G14 или артериальной диализной иглой “Fresenius”. Процедуру проводили на аппарате плазмафереза “Гемофеникс” с использованием мембранного плазмафильтра “Роса” (ПМФ – 01-ТТ). Осуществляли общую гепаринизацию до 10 000 ед. под контролем коагулограммы. Аппарат выполняет клапанную и насосную функции, очищенная от высокомолекулярных веществ плазма попадала обратно в кровоток через ту же иглу. Эксфузированную плазму собирали в мешки-контейнеры с добавлением гепарина 10 000 ед на литр, далее замораживали при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ , далее после последующих процедур размораживали при температуре  $+4^{\circ}\text{C}$  и удаляли полученный осадок, возвращали очищенную плазму пациенту. При первой процедуре замещение производили 1:1

кристаллоидными растворами (NaCl 0,9%, глюкоза 5%) и альбумин 5%, при 2-й и 3-й процедурах - 1:1 кристаллоидными растворами и очищенной плазмой.



**Рисунок 2.7. - Методы экстракорпорального лечения**

### **2.5. Методика каскадного плазмафереза**

При каскадном плазмаферезе очищенная плазма за счет разницы концентраций способствует выходу из тканей атеросклеротических бляшек накопленного холестерина, поэтому повторные процедуры приводят к постепенному очищению не только крови, но и тканей организма. Каскадный плазмаферез (КПФ) выполняли в отделении гемодиализа либо у кровати больного также выездной специализированной реанимационно-детоксикологической бригадой ГУ ГНЦРиД. Процедуру проводили 1 раз в 10-15 дней, всего 3 раза. Перед каждым сеансом производили осмотр пациента, выполняли физикальное обследование, забор крови для сравнения анализов и выявления эффективности. В случае выявления противопоказаний КПФ не проводили. Устанавливали периферический венозный доступ кубитальным катетером G14 или артериальной диализной иглой “Fresenius”. Процедура велась на аппарате мембранного плазмафереза “Гемофеникс” с

использованием плазмафильтра “Роса” и фильтра плазмасепарации «Evaflux 5a»® (Kawasumi Lab. Inc., Япония). Особенность фильтра заключается в порах размером 300 ангстрем, который удаляет, главным образом, белки с молекулярным весом более 106 дальтон - липопротеиды низкой и очень низкой плотности, аутоимунные комплексы, иммуноглобулин класса М, фибриноген, при этом потеря альбуминов составляет не более 2-5%. В начале процедуры осуществляли общую гепаринизацию до 10 000 ед. под контролем коагулограммы. Эксузировали 400-600 мл концентрата, проведя через систему 1,5-2 ОЦП. Проведение замещения эксфузированного концентрата не требовалось.

## 2.6. Статистические методы

Статистическая обработка материала выполнялась по программе IBM SPSS Statistic сборка 1.0.0.1298 по стандартным методикам вычислений показателей описательной статистики, корреляционного, регрессионного и дисперсионного анализов. Нормальность распределения выборки оценивали по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки ( $M \pm SE$ ), качественные в виде абсолютных чисел и процентов. При нормальном распределении выборки методом статистики для числовых данных при более 2-х независимых групп использовали однофакторный критерий ANOVA, а связанные количественные совокупности, при нормальном распределении сравнивали парным t-критерием Стьюдента в случае 2 этапов в сравнения, а в случае 3 и более этапов однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с повторными измерениями. При ненормальном распределении парные сравнения количественных показателей между независимыми группами проводились с использованием U-критерия Манна-Уитни, при множественных – H-критерия Крускала-Уоллиса. При сравнении качественных показателей использовался критерий

$\chi^2$ , в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Значимость различий определялась при  $p \leq 0,05$ .

### **Глава 3. Состояние липидного обмена, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и эндотелиальной дисфункции при рефрактерной дислипидемии**

При поступлении больных проводили исследование показателей липидного обмена, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и эндотелиальной дисфункции. По полученным данным анализов, осмотра, физикального и инструментального исследований распределяли больных по группам в зависимости от метода экстракорпоральной гемокоррекции, далее сравнивали данные до и после лечения. Исследуемые группы были сопоставимы по своему исходному статусу, возрасту, массе тела, сопутствующей патологии и основным показателям гомеостаза.

#### **3.1. Некоторые показатели липидного спектра у больных с дислипидемиями**

Важными и неотъемлемыми звеньями в патогенезе ССЗ являются дислипидемия (ДЛП), эндотелиальная дисфункция (ЭД), активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и угнетение антиоксидантной защиты, нарушения системы гемостаза и реологии, которые могут привести к быстро прогрессирующему атеросклерозу и ранней смерти вследствие ишемической болезни сердца и её осложнений [2, 30].

Липиды выполняют важнейшие функции организма, влияют на различные процессы. Они входят в состав мембран клеток, участвуют в передаче нервных импульсов, синтезе гормонов и выполняют много других жизненно важных функций. Нарушение процессов всасывания, трансформации и обмена жиров влечет за собой тяжелые последствия, в первую очередь это проявляется нарушением энергетической функции [92]. Нарушение обменов липидов сильно сказывается на состоянии организма и

приводит к тяжелым последствиям. Доказано, что нарушение липидного обмена - основной фактор риска развития атеросклероза, а первичным звеном в патогенезе развития локального атеросклеротического поражения стенки сосуда является эндотелиальная дисфункция, в основе которой лежат процессы дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатационных механизмов. Атерогенность присуща именно окисленным липопротеидам низкой плотности (окси-ЛПНП), которые препятствуют синтезу NO эндотелием сосудистой стенки, вызывают пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Помимо этого, окси-ЛПНП индуцируют адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, вызывая их миграцию в субэндотелиальное пространство с переходом в макрофагиальные формы. В свою очередь образовавшиеся макрофаги и пенные клетки служат источником факторов роста провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, что вызывает эндотелиальную дисфункцию, вплоть до гибели самих клеток [23].

Общие липиды – сумма всех липидов, содержащихся в сыворотке крови. Анализ на общие липиды может дать примерное представление об общем состоянии липидного обмена. Физиологически их содержание может повышаться после приема пищи, при патологии - при эссенциальной гиперлипемии, атеросклерозе, ожирении, ИБС и др.

При исследовании контрольной группы практически здоровых лиц, поступивших на амбулаторное обследование, в клиниках ГУ ГНЦРиД и ГУ РКЦК выявлено, что концентрация общих липидов составляла, в среднем,  $5,0 \pm 0,93$  г/л. В первой группе пациентов с РДЛ этот показатель был равен  $7,35 \pm 0,55$  г/л, что на 46,0% достоверно больше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Во второй группе пациентов -  $6,85 \pm 0,72$  г/л, что на 38,0% больше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). При сравнении между первой и второй группами отмечалась статистически значимая разница - 5,8% ( $p < 0,01$ ) (таблица 3.1).

**Таблица 3.1. - Сравнительный анализ показателей липидного спектра у больных с РДЛ при поступлении (M±SE)**

<b>Показатель</b>	<b>Контрольная группа, n=30</b>	<b>1 группа n=45</b>	<b>2 группа n=45</b>	<b>P</b>
Общие липиды, г/л	5,0±0,93	7,35±0,55 p <sub>1</sub> <0,001	6,85±0,72 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	<0,01
Холестерин, ммоль/л	4,39±1,18	14,22±0,91 p <sub>1</sub> <0,001	13,6±0,89 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,21±0,66	4,88±0,78 p <sub>1</sub> <0,001	5,04±0,73 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,58±0,97	8,77±0,67 p <sub>1</sub> <0,001	8,58±0,67 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
В-липопротеиды	32,6±2,7	210,5±2,7 p <sub>1</sub> <0,001	212,5±1,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,24	0,84±0,32 p <sub>1</sub> <0,001	0,74±0,3 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001\
Индекс атерогенности	2,85±0,47	8,03±0,55 p <sub>1</sub> <0,001	8,4±0,63 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p<sub>1</sub> – значимость различий с показателями в контрольной группе, p<sub>2</sub> – значимость различий между 1 и 2 группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Холестерин – один из важнейших показателей липидного обмена, является основным липидом крови. Он поступает с пищей и может синтезироваться клетками печени. Этот показатель косвенно отражает риск развития атеросклероза. Он участвует в синтезе витамина D, кортизола, альдостерона, эстрогенов, прогестерона, тестостерона, желчных кислот. Стабилизация текучести плазматической мембраны является заслугой холестерина, который играет роль модификатора биослоя клеток.

В результате исследований контрольной группы по показателям холестерина выявлено, что в среднем их величина равна 4,39±1,18 ммоль/л. В

первой группе пациентов уровень холестерина, в среднем, составлял  $14,22 \pm 0,91$  ммоль/л, что, по сравнению с контрольной группой, больше на 222,7% ( $p < 0,001$ ). Во второй группе исследуемых уровень холестерина больше на 209,1%, чем в контрольной группе, что составляет  $13,6 \pm 0,89$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) (таблица 3.1). Анализ показателя между двумя исследуемыми группами показал разницу в 4,4% ( $p > 0,05$ ).

Триглицериды – основные участники метаболических процессов в качестве энергетического компонента. Поступают с пищей и вырабатываются в печени и кишечнике из жирных кислот и накапливаются в клетках жировой ткани. При распаде триглицеридов выделяется вода, глицерин и энергия. Также, как и холестерин, триглицериды играют большую роль в формировании и прогрессировании атеросклеротических процессов.

В контрольной группе выявлено, что концентрация триглицеридов, в среднем, составляла  $1,21 \pm 0,66$  ммоль/л. В первой группе у пациентов с РДЛ этот показатель, в среднем, равнялся  $4,88 \pm 0,78$  ммоль/л, что на 305,0% ( $p < 0,001$ ) больше, чем в контрольной группе. Во второй группе пациентов - на 313,2% -  $5,04 \pm 0,73$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) (таблица 3.1). Статистически значимых различий между первой и второй группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

ЛПНП – наиболее атерогенные липиды, являющиеся переносчиками холестерина в крови к клеткам. Этот показатель напрямую коррелирует с риском атеросклероза, поскольку именно он обеспечивает приток холестерина к сосудам и органам. Они образуются в печени и тонком кишечнике. При патологических состояниях ЛПНП связываются с воспалительными факторами эндотелия сосудистой стенки и вместе они образуют атеросклеротические бляшки.

Результаты исследований ЛПНП в первой группе пациентов значимо выше контрольной группы на 238,5%, т.е.  $8,77 \pm 0,67$  и  $2,58 \pm 0,97$  ммоль/л соответственно ( $p < 0,001$ ). Во второй группе уровень ЛПНП в среднем составил  $8,58 \pm 0,67$  ммоль/л, что на 230,8% выше, чем в контрольной группе

( $p < 0,001$ ) (таблица 3.1). Значимой разницы между показателями первой и второй групп нет ( $p > 0,05$ ).

V-липопротеиды входят во фракцию переносчиков холестерина, также как и ЛПНП имеют прямую корреляцию с риском атеросклероза и образуется в печени и тонком кишечнике.

Уровень  $\beta$ -липопротеидов в контрольной группе в среднем составляет  $32,6 \pm 2,7$ . В первой группе пациентов с РДЛ этот показатель равен  $210,5 \pm 2,7$ , что на 545,7% ( $p < 0,001$ ) больше, чем в контрольной. Во второй группе больных выше на 551,8%, составляя  $212,5 \pm 1,7$  ( $p < 0,001$ ). Разница уровней содержания  $\beta$ -липопротеидов между первой и второй группами составляет 0,9% ( $p > 0,05$ ) (таблица 3.1).

ЛПВП обладают антиатерогенными свойствами, в отличие от ЛПНП. Синтезируются в печени. Антиатерогенное действие ЛПВП обусловлено их способностью транспортировать холестерин от клеток сосудов в печень, где он утилизируется и выводится из организма. Его высокая концентрация снижает риск развития атеросклероза.

Результаты исследования ЛПВП в первой группе выявили, что, в среднем, этот показатель составлял  $0,84 \pm 0,32$  ммоль/л, что на 38,0% меньше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Во второй группе пациентов в среднем составляет  $0,74 \pm 0,3$  ммоль/л, что на 45,7% меньше ( $p < 0,001$ ) (таблица 3.1). Результаты сравнения между двумя группами не имеют значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Индекс атерогенности – показатель, характеризующий соотношение ЛПНП к ЛПВП. Этот показатель напрямую коррелирует с риском атеросклероза, свыше 4 указывает на высокий риск.

Анализ результатов исследований показал, что индекс атерогенности в контрольной группе в среднем составляет  $2,85 \pm 0,47$ . В первой группе пациентов с РДЛ он равен  $8,03 \pm 0,55$ , что на 178,2% больше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Во второй группе пациентов -  $8,4 \pm 0,63$

ммоль/л - на 192,1% больше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ) (таблица 3.1).

Таким образом, исследования липидного спектра у этих больных выявили нарушения обмена, в том числе по некоторым показателям в 5,5 раз. Следует отметить, что больные принимали консервативную терапию долгое время и текущие результаты выявлены на фоне продолжающегося лечения, что говорит о важности проблемы дислипидемии и сложности её лечения.

### **3.2. Некоторые показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и эндотелиальной дисфункции у больных с дислипидемиями**

Гиперхолестеринемия, гипергликемия, артериальная гипертензия, СРБ и другие патологические составляющие снижают способность эндотелиальных клеток выделять вазодилататоры на фоне повышенного синтеза вазоконстрикторов. Комплексное воздействие этих факторов приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, которая характеризуется нарушением целостности гликокаликса, повышением проницаемости эндотелия, апоптозом эндотелиоцитов, аноикозом с образованием дефектов в эндотелии [30]. Классифицируемые в настоящее время формы эндотелиальной дисфункции - гемостатическая, вазомоторная, адгезионная, ангиогенная - так или иначе характерны для множества заболеваний, т.к. в патогенезе каждого из них присутствуют общие факторы, чаще отмечается их сочетание.

При эндотелиальной дисфункции все апоВ-содержание липопротеины диаметром меньше 70 нм и их ремнанты способны проникать через эндотелиальный барьер в сосудистую стенку, провоцируя многокомпонентный процесс, в результате которого происходит отложение липидов и формирование атеромы [30]. При возникновении определенных

условий может произойти разрыв атеросклеротической бляшки с формированием тромба, что наиболее опасно, когда это происходит в коронарных сосудах, т.к. возникает острая окклюзия кровотока.

Дислипидемии наряду с другими факторами, такими как нарушение гемодинамики (изменение турбулентности потока крови и трансмурального давления), гипергомоцистенемия, повышенный уровень глюкозы, повреждение эндотелия свободными радикалами (дисбаланс перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы) являются первичным звеном патогенеза эндотелиальной дисфункции и, как следствие, локального атеросклеротического поражения стенки сосуда [2, 6].

Все это обосновывает необходимость проведения профилактических мероприятий, которые должны включать как коррекцию образа жизни, так и дислипидемии.

Однако, несмотря на разработанные и принятые рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий, в клинической практике достаточно часто встречаются пациенты с её рефрактерными к лечению вариантами.

Поэтому определение взаимосвязи факторов риска эндотелиальной дисфункции, перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у пациентов с рефрактерными формами дислипидемий представляет серьезную научную и медицинскую проблему.

МДА - показатель, который рассматривается как сигнал о наличии процессов, связанных с возникновением оксидативных стрессовых ситуаций. Его концентрация напрямую связана с уровнем липидов крови, так как он является эндогенным альдегидом, который синтезируется за счет процессов, которые включают в себя арахидоновую кислоту и другие полиненасыщенные жирные кислоты.

Результаты исследования контрольной группы по показателю МДА выявили, что, в среднем, его концентрация составляет  $1,51 \pm 0,8$  ммоль/л. В первой группе пациентов с РДЛ этот показатель, в среднем, составил

2,72±0,77 ммоль/л, что на 80,0% больше, чем в контрольной группе ( $p<0,05$ ). Во второй группе пациентов на 113,3% - 3,19±0,46 ммоль/л ( $p<0,01$ ) (таблица 3.2). По показателю между первой и второй группами эта разница составила 15,6% ( $p>0,05$ ).

СОД – один из антиоксидантных ферментов. Он защищает организм человека от постоянно образующихся высокотоксичных кислородных радикалов за счет катализирования дисмутации супероксида в кислород и перекись водорода. Большая его часть содержится в кровеносных сосудах. Его снижение коррелирует с тяжестью патологии.

Анализ результатов исследований контрольной группы выявил, что концентрация СОД, в среднем, в норме составляет 3,18±0,46 усл.ед. В первой группе пациентов с РДЛ этот показатель был равен 2,11±0,63 усл.ед., что на 34,4% меньше, чем в контрольной группе ( $p<0,05$ ). Во второй группе пациентов – 1,96±0,56 усл.ед., что на 37,5% меньше, чем в контрольной ( $p<0,05$ ). Между 1-й и 2-й группами статистически значимых различий выявлено не было ( $p=0,451$ ) (таблица 3.2).

Аскорбиновая кислота (АК) – один из показателей антиоксидантной защиты организма. Он необходим для формирования волокон коллагена, серотонина, катехоламинов и кортикостероидов для защиты клеток от свободных радикалов, также участвует в превращении холестерина в желчные кислоты. Кроме этого, участвует в процессах детоксикации в гепатоцитах. Нейтрализует супероксидный радикал до перекиси водорода, участвует в иммуномодулировании за счет стимуляции синтеза интерферона.

Анализ результатов исследования концентрации АК у пациентов контрольной группы показал, что, в среднем, она составляет 18,45±1,7 ммоль/л. В первой группе пациентов этот показатель, в среднем, равнялся 15,26±0,81 ммоль/л, что на 17,3% меньше, чем в контрольной группе ( $p<0,01$ ). Во второй группе пациентов уровень АК в среднем составлял 13,87±0,85 ммоль/л, что на 24,9% меньше, чем в контрольной ( $p<0,001$ ).

Анализ результатов сравнения содержания АК между первой и второй группами показал различие на 10,1% ( $p>0,05$ ) (таблица 3.2).

**Таблица 3.2. - Сравнительный анализ показателей ПОЛ, АОЗ и ЭЗД у больных с РДЛ при поступлении ( $M\pm SE$ )**

Показатель	Контрольная группа (ПЗ)	1 группа n=45	2 группа n=45	p
МДА, ммоль /л	1,51±0,8	2,72±0,77 $p_1<0,05$	3,19±0,46 $p_1<0,01$ $p_2>0,05$	<0,05
СОД, усл. ед.	3,18±0,46	2,11±0,63 $p_1<0,05$	1,96±0,56 $p_1<0,05$ $p_2>0,05$	<0,05
АК ммоль/л	18,45±1,7	15,26±0,81 $p_1<0,01$	13,87±0,85 $p_1<0,001$ $p_2<0,05$	<0,01
ЭЗВД	23,97±1,79	28,84±1,81 $p_1<0,05$	29,33±1,95 $p_1<0,01$ $p_2<0,05$	<0,01

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса),  $p_1$  – значимость различий с показателями в контрольной группе,  $p_2$  – значимость различий между 1 и 2 группами (по U-критерию Манна-Уитни)

ЭЗВД – актуальный показатель атеросклероза, ангиопатии, ремоделировании сосудов. Эндотелий обладает множеством функций, среди них: агрегация тромбоцитов, антикоагуляция, противовоспалительная, антиоксидантная и антипролиферативная. Эндотелиальная дисфункция – это динамическое нарушение баланса релаксирующих и констрикторных факторов, анти- и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов.

Исследование результатов контрольной группы показало, что ЭЗВД составляет в среднем 23,97±1,79. В первой группе пациентов с РДЛ этот показатель был равен 28,84±1,81, что на 20,0% больше, чем в контрольной группе ( $p<0,05$ ). Во второй группе пациентов - на 22,1%, что в среднем составляет 29,33±1,95 ( $p<0,01$ ) (таблица 3.2). Результаты сравнения ЭЗВД

между первой и второй группами не имеют статистически значимых изменений ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, в обеих исследуемых группах отмечаются грубые нарушения липидного обмена, повышение ПОЛ, снижение АОЗ, протекающие на фоне эндотелиальной дисфункции. Значимой разницы исследуемых показателей между врожденными и приобретенными формами дислипидемий не отмечается, рефрактерность к проводимой терапии также одинаково часто присутствует в обеих группах больных.

При рефрактерных дислипидемиях, несмотря на проводимую противодислипидемическую терапию, содержание продуктов перекисного окисления липидов и уровень эндотелиальной дисфункции были значительно выше нормы, а антиоксидантная защита значительно снижена, что является факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

### **3.3. Некоторые показатели гемостаза и реологии у больных с дислипидемиями**

Нарушения гемостаза и реологии играют важную роль на всех этапах патогенеза дислипидемии. Исходя из целей и задач нашего исследования, мы изучили показатели гемостаза и реологии при поступлении, далее по ходу лечения, так как важным компонентом эфферентных методов терапии является гепаринизация, а базисной - антикоагуляционная терапия. Но, как показывают результаты, несмотря на лечение, пациенты умирают от осложнений, в основном связанных с нарушением гемостаза и реологии.

Вследствие того, что существует непосредственная взаимосвязь нарушений гемодинамики и гемореологии крови с эндотелиальной дисфункцией, мы сочли необходимым определить эту зависимость у больных с дислипидемиями.

Нами были исследованы ВСК по Ли-Уайту, АЧТВ, МНО у больных при поступлении. Анализ показал их достоверное снижение, по сравнению с контрольной группой практически здоровых добровольцев, что доказывает факт наличия гиперкоагуляции у больных на фоне продолжающегося лечения антикоагулянтными препаратами. У больных в первой группе ВСК по Ли-Уайту было меньше, чем в контрольной, на 30,8% и составляет  $4,52 \pm 0,71$  мин., во второй группе - на 35,4%, составляя  $4,17 \pm 0,64$  мин. ( $p < 0,001$ ). При этом межгрупповая разница составила 7,1% ( $p > 0,05$ ). АЧТВ у больных в первой группе было меньше, чем в контрольной, на 12,7% и составляло  $30,18 \pm 1,64$  сек., во второй группе на 13,2% -  $29,73 \pm 1,36$  сек. ( $p < 0,001$ ) (таблица 3.3). При этом межгрупповые различия не имеет статистической значимости и составляют всего 1,7% ( $p > 0,05$ ). Статистически значимых различий по МНО у больных выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (таблица 3.3).

Протромбиновое время позволяет оценить внешний и общий пути свертывания крови, позволяет оценить систему гемостаза в целом. Он зависит от витамина К, факторы свёртывания I, II, V, VII и X.

Анализ протромбинового времени показал его снижение в обеих группах, так, в первой группе оно снизилось на 8,7% и составляло  $13,71 \pm 1,65$  сек. ( $p = 0,020$ ), во второй группе - на 12,2%, равняясь  $13,2 \pm 1,91$  сек. ( $p > 0,05$ ). При этом межгрупповая разница составляет всего 3,8% и не имеет статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) (таблица 3.3).

Фибриноген – 1-й фактор свёртывающей системы, белок, участвующий в процессе свертывании крови, необходимый для образования тромбов. Он синтезируется в печени. При повреждении стенок сосудов, в том числе при атеросклерозе, запускается процесс образования тромбов, одним из главных компонентов является фибриноген, который под воздействием тромбина формирует фибриновые нити.

**Таблица 3.3. - Сравнительный анализ показателей гемостаза при поступлении (M±SE)**

Показатель	Контрольная группа (ПЗ)	1 группа n=45	2 группа n=45	p
ВСК по Ли-Уайту, мин	6,48±0,78	4,52±0,71 p <sub>1</sub> <0,001	4,17±0,64 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
АЧТВ, сек	37,6±1,94	30,18±1,64 p <sub>1</sub> <0,001	29,73±1,36 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
ПВ, сек	14,97±2,08	13,71±1,65	13,2±1,91	>0,05
МНО	0,98 ±0,37	0,83±0,3	0,81±0,32	>0,05
Фибриноген, г/л	2,77±0,89	5,13±0,83 p <sub>1</sub> <0,001	4,94±0,6 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
АТ III, %	105,76±1,6	80,23±1,27 p <sub>1</sub> <0,001	83,09±1,34 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01	<0,001
ФАК, %	17,46±2,44	14,33±1,24 p <sub>1</sub> <0,05	14,01±1,31 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05
РФМК мг/100мл	4,02±0,63	5,75±0,76 p <sub>1</sub> <0,01	5,37±0,61 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05
Тромбоциты × 10 <sup>9</sup> л <sup>-1</sup>	230,5±1,8	250,7±1,7 p <sub>1</sub> <0,001	245,2±1,0 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Агрегация тромбоцитов, %	72,4±1,6	105,6±1,5 p <sub>1</sub> <0,001	107,2±1,5 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
Фактор Виллебранда	102,9±1,3	107,2±1,6 p <sub>1</sub> <0,01	108,4±1,5 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05	<0,01
Фактор VIII, %	102,4±2,5	109,1±1,5 p <sub>1</sub> <0,001	110,8±1,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p<sub>1</sub> – значимость различий с показателями в контрольной группе, p<sub>2</sub> – значимость различий между 1 и 2 группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Фибриноген повышается при острых воспалительных заболеваниях, при отмирании тканей, ревматических болезнях, инфекционных болезнях, инсультах, инфарктах миокарда, злокачественных опухолях.

Исследование фибриногена показало достоверное увеличение его содержания в обеих группах: в первой группе на 82,1%, составляя  $5,13 \pm 0,83$  г/л, во второй группе на 75,0% -  $4,94 \pm 0,6$  г/л ( $p < 0,001$ ). При этом межгрупповая разница не имеет статистически значимых различий и составляет всего 4,1% ( $p > 0,05$ ) (таблица 3.3).

АТ III – специфический белок крови, который является одним из компонентов антисвёртывания. В его задачу входит инактивация компонентов свёртывания, например, тромбина. Синтезируется в печени и сосудистом эндотелии. При снижении этого фактора увеличивается риск тромбоза.

ФАК – показатель, позволяющий судить о состоянии фибринолиза. Главной составляющей фибринолиза является плазмин, который расщепляет фибрин и некоторые другие компоненты, тем самым он растворяет имеющиеся тромбы и предотвращает образование новых тромбов. Снижение его содержания говорит о повышенном тромбообразовании.

Среди исследуемых пациентов наблюдалось снижение активности антитромбина III и ФАК. В первой группе содержание АТ III достоверно снизилось на 24,2% и составило  $80,23 \pm 1,27\%$ , во второй группе - на 21,5% –  $83,09 \pm 1,34\%$  ( $p < 0,001$ ) (таблица 3.3). При этом межгрупповая разница имеет статистически значимые различия и составляет 3,5% ( $p < 0,01$ ). ФАК достоверно снизилась на 18,3% и составила  $14,33 \pm 1,24\%$ , во второй группе - на 20,0% –  $14,01 \pm 1,31\%$  ( $p < 0,001$ ). При этом межгрупповая разница не имеет статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, на основании полученных данных и их анализа выявлено, что у этой категории больных идет тенденция гиперкоагуляции со снижением активности антисвертывания и фибринолиза.

РФМК - это высокомолекулярные комплексы фибрин-мономера с фибриногеном и продуктами его расщепления, т.е. частицы тромбов. Их увеличение говорит о повышенном тромбообразовании.

Исследование содержания РФМК показало его достоверное увеличение в обеих группах: в первой группе на 42,5% и составило  $5,75 \pm 0,76$  мг/100 мл ( $p < 0,01$ ), во второй группе на 35,0% -  $5,37 \pm 0,61$  мг/100 мл ( $p < 0,05$ ) (таблица 3.3). При этом межгрупповые различия составляют 5,6% ( $p > 0,05$ ).

Тромбоциты – клетки, участвующие в процессе свертывания крови. Они образуются в костном мозге, имеют маленький размер (2-3 микрона). При повреждении эндотелия сосудов, в том числе при атеросклерозе, происходит тромбообразование, важным компонентом которого являются тромбоциты. Оценивая агрегацию тромбоцитов, оценивается эффективность слипания этих клеток, т.е. возможность формировать тромб.

У исследуемых пациентов наблюдалось увеличение активности тромбоцитов и агрегации тромбоцитов. Так, в первой группе концентрация тромбоцитов достоверно увеличилась на 8,8% и составила  $250,7 \pm 1,7 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ , во второй группе - на 6,4%, равняясь  $245,2 \pm 1,0 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$  ( $p < 0,001$ ). При этом межгрупповая разница статистически значима и составляет 2,2% ( $p < 0,001$ ) (таблица 3.3). Агрегация тромбоцитов достоверно увеличилась на 45,9% и составила  $105,6 \pm 1,5\%$ , во второй группе на 48,1% -  $107,2 \pm 1,5\%$  ( $p < 0,001$ ). Межгрупповая разница не имеет статистическую значимость и составляет всего 1,5% ( $p > 0,05$ ) (таблица 3.3).

Фактор Виллебранда – гликопротеин плазмы крови, который синтезируется в эндотелии сосудов. Этот фактор способствует процессу адгезии тромбоцитов к стенке поврежденного сосуда за счёт связывания с белками, прежде всего с VIII фактором.

Исследование фактора Виллебранда показало его недостоверное увеличение в обеих группах. Так, в первой группе он увеличился на 4,2% и составил  $107,2 \pm 1,6$ , во второй группе на 5,3% -  $108,4 \pm 1,5$  ( $p < 0,01$ ) (таблица

3.3). При этом межгрупповая разница статистически незначима и составляет 1,1% ( $p>0,05$ ).

Фактор VIII – антигемофильный глобулин, который образует комплекс с фактором Виллебранда, его активная форма является кофактором к активированному фактору IX. Снижение или отсутствие наблюдается при гемофилии А, увеличение - при гиперкоагуляции различной этиологии, в том числе при атеросклерозе.

Анализом уровня фактора VIII показано его статистически незначимое увеличение в обеих группах: в первой группе на 6,5%, составляя  $109,1\pm 1,5\%$ , во второй группе на 8,2% -  $110,8\pm 2,6\%$  ( $p<0,001$ ) (таблица 3.3). При этом межгрупповая разница статистически незначима и составляет 1,5% ( $p>0,05$ ).

Состояние реологии изучалось по показателям Hb, Ht, вязкости крови, общего белка, альбуминов и глобулинов.

Hb - основной компонент эритроцитов, является железосодержащим белком. Он обладает свойством захватывать кислород и транспортировать его к тканям и органам за счёт атома железа, который свободно вступает в связь с кислородом и углекислым газом. Повышение его уровня свидетельствует о гиперкоагуляции. Ht – это показатель объема клеток в крови, измеряемый в соотношении объема форменных элементов и плазмы крови. Его повышение говорит о снижении объема циркулирующей крови и повышении концентрации форменных элементов.

У исследуемых пациентов наблюдалось увеличение Hb и Ht (таблица 3.4). В первой группе уровень Hb достоверно увеличился на 12,9% и составил  $162,4\pm 1,5$  г/л, а во второй группе на 22,0% –  $165,3\pm 1,5$  г/л ( $p<0,001$ ). При этом межгрупповая разница статистически значима и разница составляет 1,8% ( $p<0,05$ ).

Ht статистически значимо увеличился на 19,9%, составляя  $54,1\pm 1,4\%$ , во второй группе - на 22,0% –  $55,15\pm 1,47\%$  ( $p<0,001$ ). Межгрупповая разница статистически незначима и составляет 1,8% ( $p>0,05$ ).

**Таблица 3.4. - Сравнительный анализ показателей реологии при поступлении**

Показатель	Контрольная группа (ПЗ)	1 группа n=45	2 группа n=45	p
Нв, г/л	135,5±1,6	162,4±1,5 p <sub>1</sub> <0,001	165,3±1,5 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	<0,001
Нт, %	44,20±1,65	54,1±1,4 p <sub>1</sub> <0,001	55,15±1,47 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
Вязкость, мПа/сек	4,38±0,84	6,06±0,84 p <sub>1</sub> <0,05	6,54±0,88 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05
Общий белок, г/л	65,4±2,06	75,41±1,52 p <sub>1</sub> <0,001	77,56±1,44 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
Альбумин, г/л	41,26±2,56	36,31±1,7 p <sub>1</sub> <0,01	35,11±1,62 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05	<0,01
Глобулины, г/л	28,44±2,27	35,37±1,56 p <sub>1</sub> <0,001	37,18±1,65 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p<sub>1</sub> – значимость различий с показателями в контрольной группе, p<sub>2</sub> – значимость различий между 1 и 2 группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Анализ вязкости крови показало её достоверное повышение в обеих группах: в первой группе на 38,6%, что составило в цифровом эквиваленте 6,06±0,84 мПа/сек (p<0,05), а во второй группе - на 47,7% - 6,54±0,88 мПа/сек (p<0,01) (таблица 3.4). При этом межгрупповая разница статистически незначима и составляет 6,2% (p>0,05).

В понятие общий белок входят альбумин и глобулины, которые находятся в количественном и качественном соотношении друг с другом. На

долю альбумина приходится 60% от всех фракций белков. Белки играют важную роль в поддержании коллоидно-онкотического давления и объема циркулирующей крови. Белки участвуют в транспорте различных веществ, в том числе гормонов, лекарств, аминокислот и др.

Среди исследуемых пациентов наблюдалось увеличение содержания общего белка и глобулинов, но снижение концентрации альбумина. Так, в первой группе уровень общего белка достоверно увеличился на 15,3% и составил  $75,41 \pm 1,52$  г/л, во второй группе - на 18,7%, составив  $77,56 \pm 1,44$  г/л ( $p < 0,001$ ) (таблица 3.4). При этом межгрупповая разница статистически незначима и равна 2,8% ( $p > 0,05$ ). Концентрация альбумина статистически значимо снизилась на 12,1% и составила  $36,31 \pm 1,7$  г/л, во второй группе - на 15,0% –  $35,11 \pm 1,62$  г/л ( $p < 0,01$ ). Разница между первой и второй группами статистически незначима и составляет 3,4% ( $p > 0,05$ ). Содержание глобулинов также статистически значимо увеличилось на 24,6% и составило  $35,37 \pm 1,56$  г/л, во второй группе - на 31,0% –  $37,18 \pm 1,65$  г/л ( $p < 0,001$ ). Межгрупповая разница статистически незначима и составляет 4,8% ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что, не смотря на ранее проводимую традиционную противодислипидемическую терапию, у обследованных нами больных отмечаются выраженные сдвиги и дисбаланс липидного спектра, с преобладанием содержания ЛПНП,  $\beta$ -липопротеидов, повышением уровня атерогенности со снижением спектра ЛПВП, что, в свою очередь, негативно влияет на показатели гомеостаза, в том числе гемостаза и реологии крови. Все это обуславливает «синдром гипервискозности» и нарушение суспензионной стабильности клеток крови. Патология протекает на фоне активизации процессов ПОЛ и снижения АОЗ организма, провоцируя эндотелиальную дисфункцию. Все это является факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе с фатальными исходами. Поэтому, учитывая рефрактерность наших пациентов к противодислипидемической консервативной терапии, мы сочли

необходимым подключить к их лечению методы экстракорпоральной гемокоррекции, подробнее о ее результатах описано в следующей главе настоящего исследования.

## **Глава 4. Сравнительная оценка эффективности мембранного высокообъемного плазмафереза в комбинации с криопреципитацией гепарином и каскадного плазмафереза в лечении дислипидемии**

### **4.1. Некоторые показатели липидного спектра у больных с дислипидемиями после лечения**

Повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) более 1,4 ммоль/дл является показанием к назначению различных вариантов медикаментозной гиполипидемической терапии: статинотерапия в различных дозах, в том числе в сочетании с эзетемибом, ингибиторы PCSK9, ЛПНП-аферез и др. [25, 30, 92].

Особую сложность вызывает лечение пациентов с рефрактерными формами дислипидемий. У большей части таких больных правильно подобранная диета на фоне приема лекарственных препаратов приводит к достижению целевых уровней липидов. Однако у части пациентов, особенно с наследственной гиперхолестеринемией, зачастую терапия не дает должного эффекта, что обусловлено наличием врожденных дефектов генов - белков-рецепторов к ЛПНП. Например, при гетерозиготной форме СГХС количество функционально способных рецепторов снижено менее 50%, а при гомозиготной форме заболевания они отсутствуют вообще [123]. Поэтому у данной категории больных невозможно достичь целевого значения ХС ЛНП и/или Лп(а) за 6 месяцев комбинированной гиполипидемической терапии в максимально переносимых дозах.

В связи с этим для лечения таких форм дислипидемий применяют экстракорпоральные методы снижения атерогенных субстратов (иммуносорбция ЛНП, каскадная плазмофльтрация, плазмосорбция, гемосорбция, преципитация ЛНП гепарином, озонирование, не прямое электрохимическое окисление плазмы и крови и др.).

Нами были изучены некоторые показатели липидного спектра у больных с дислипидемиями до и после лечения, сравнены данные между сеансами, а также их отношение к контрольной группе. Результаты приведены в таблице 4.1.

Исследование общих липидов в динамике, после первого сеанса ВМПФ с КППГ, по сравнению с показателями до лечения, показало их достоверное уменьшение на 37,2% ( $p < 0,001$ ), составляя  $4,6 \pm 0,77$  г/л, что по отношению к контрольной группе меньше на 8,3% ( $p < 0,001$ ). Между первым и вторым сеансами ВМПФ с КППГ, промежуток между которыми составлял 5 дней, данные по отношению к показателям после проведенного первого сеанса увеличились на 42,0% ( $p < 0,001$ ), составляя  $6,5 \pm 0,77$  г/л, но при этом к показателям контрольной группы они оставались повышенными на 30,2% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.1). После второго сеанса концентрация общих липидов снизилась на 38,1% ( $p < 0,001$ ) и составила  $4,05 \pm 0,71$  г/л. Замещение выполнялось ранее эксфузированной плазмой. К третьему сеансу содержание общих липидов увеличилось на 22,1% ( $p = 0,002$ ) и составило  $4,88 \pm 0,88$  г/л, после - снизилось на 36,3% ( $p < 0,001$ ) и достигло референсных значений  $3,13 \pm 0,49$  г/л, что по отношению к контрольной группе составляет менее 37,3% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.1).

Во второй группе больных, которым проводили ККПФ, после первого сеанса наблюдалось достоверное уменьшение концентрации общих липидов на 43,1% ( $p < 0,001$ ), составляя  $3,9 \pm 0,76$  г/л, ко второму сеансу возникло их увеличение на 38,3% ( $p < 0,001$ ), при этом никаких инфузий не проводилось. Далее после повторного сеанса уровень общих липидов достоверно снизился на 37,6% ( $p < 0,001$ ) и достиг референсных значений, составляя  $3,4 \pm 0,74$  г/л, что по отношению к контрольной группе меньше на 32,2% ( $p < 0,001$ ). К следующему сеансу уровень общих липидов увеличился на 25,3% ( $p = 0,005$ ) и составил  $3,4 \pm 0,74$  г/л, после последнего сеанса содержание общих липидов достоверно снизилось на 31,2% ( $p < 0,001$ ) и составило  $2,9 \pm 0,5$  г/л, что по отношению контрольной группы меньше на 41,6% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.1).

**Таблица 4.1. - Сравнительный анализ показателей липидного спектра до и после проведения ВМПФ с КППГ и ККПФ**

Показатель	1-й сеанс		2-й сеанс		3-й сеанс		p
	На начало сеанса	После сеанса	На начало сеанса	После сеанса	На начало сеанса	После сеанса	
1	2	3	4	5	6	7	8
Общие липиды, г/л	7,35±0,55	4,6±0,77	6,5±0,77	4,05±0,71	4,88±0,88	3,13±0,49	$p_1<0,001^*$
	37,2% $p_8<0,001^*$		38,1% $p_8<0,001^*$		36,3% $p_8<0,001^*$		$p_2<0,001^*$
	42,0% $p_9<0,001^*$		22,1% $p_9=0,002^*$				$p_3<0,001^*$
	-5,90% $p_{10}<0,001^*$		0,50% $p_{10}<0,001^*$		5,10% $p_{10}=0,074$		$p_4<0,001^*$
	46,0 $p_{11}<0,001^*$	-8,3 $p_{11}=0,100$	30,2 $p_{11}<0,001^*$	-19,4 $p_{11}<0,001^*$	-1,6 $p_{11}=0,840$	-37,3 $p_{11}<0,001^*$	$p_5<0,001^*$
	6,9±0,72	3,9±0,76	5,4±0,83	3,4±0,74	4,2±0,96	2,9±0,5	$p_6<0,001^*$
	43,1% $p_8<0,001^*$		37,6% $p_8<0,001^*$		31,2% $p_8<0,001^*$		$p_7<0,001^*$
	38,3% $p_9<0,001^*$		25,3% $p_9=0,005^*$				$p_1<0,001^*$
	38,0 $p_{11}<0,001^*$	-21,5 $p_{11}<0,001^*$	8,6 $p_{11}=0,157$	-32,2 $p_{11}<0,001^*$	-15,1 $p_{11}=0,001^*$	-41,6 $p_{11}<0,001^*$	
	14,2±0,91	6,3±0,94	8,6±0,97	4,0±0,78	6,1±0,82	3,6±0,68	$p_1<0,001^*$
Холестерин, ммоль/л	55,4% $p_8<0,001^*$		53,2% $p_8<0,001^*$		40,2% $p_8<0,001^*$		$p_2<0,001^*$
	35,1% $p_9<0,001^*$		51,3% $p_9<0,001^*$				$p_3<0,001^*$
	-12,70% $p_{10}<0,001^*$		11,30% $p_{10}=0,336$		-7,90% $p_{10}<0,001^*$		$p_4<0,001^*$
	222,7 $p_{11}<0,001^*$	43,9 $p_{11}<0,001^*$	94,5 $p_{11}<0,001^*$	-9,0	37,7 $p_{11}<0,001^*$	-17,7 $p_{11}<0,001^*$	$p_5=0,264$
	13,6±0,89	4,3±0,96	7,2±0,75	4,2±0,82	6,1±0,8	3,1±0,45	$p_6<0,001^*$
	68,1% $p_8<0,001^*$		41,9% $p_8<0,001^*$		48,1% $p_8<0,001^*$		$p_7<0,001^*$
	65,2% $p_9<0,001^*$		45,7% $p_9<0,001^*$				$p_1<0,001^*$
	209,1 $p_{11}<0,001^*$	-1,4 $p_{11}=0,862$	62,9 $p_{11}<0,001^*$	-5,4	37,9 $p_{11}<0,001^*$	-28,4 $p_{11}<0,001^*$	
	4,9±0,78	2,2±0,71	3,0±0,84	1,5±0,74	2,2±0,73	1,4±0,65	$p_1<0,001^*$
	54,3% $p_8<0,001^*$		51,2% $p_8<0,001^*$		39,1% $p_8<0,001^*$		$p_2<0,001^*$
Триглицериды, ммоль/л	34,5% $p_9<0,001^*$		50,6% $p_9<0,001^*$				$p_3<0,001^*$
	-12,80% $p_{10}<0,001^*$		-4,00% $p_{10}=0,006^*$		-16,40% $p_{10}<0,001^*$		$p_4<0,001^*$
	305,0 $p_{11}<0,001^*$	85,1 $p_{11}<0,001^*$	148,9 $p_{11}<0,001^*$	21,5 $p_{11}=0,249$	82,9 $p_{11}<0,001^*$	11,4 $p_{11}=0,560$	$p_5=0,017^*$
	5,0±0,73	1,6±0,67	2,6±0,81	1,1±0,53	1,8±0,54	0,8±0,55	$p_6<0,001^*$
	67,1% $p_8<0,001^*$		55,2% $p_8<0,001^*$		55,5% $p_8<0,001^*$		$p_7<0,001^*$
	55,3% $p_9<0,001^*$		55,6% $p_9<0,001^*$				$p_1<0,001^*$
	313,2 $p_{11}<0,001^*$	36,0 $p_{11}=0,059$	111,1 $p_{11}<0,001^*$	-5,4 $p_{11}=0,675$	47,2 $p_{11}<0,001^*$	-34,5 $p_{11}=0,010^*$	
	8,8±0,67	5,6±0,74	7,5±0,65	4,7±0,88	6,5±0,84	4,2±0,99	$p_1<0,001^*$
	36,2% $p_8<0,001^*$		37,2% $p_8<0,001^*$		36,2% $p_8<0,001^*$		$p_2<0,001^*$
	34,2% $p_9<0,001^*$		38,1% $p_9<0,001^*$				$p_3<0,001^*$
ЛПНП, ммоль/л	-35,00% $p_{10}<0,001^*$		-27,80% $p_{10}<0,001^*$		-23,30% $p_{10}<0,001^*$		$p_4<0,001^*$
	238,5 $p_{11}<0,001^*$	115,9 $p_{11}<0,001^*$	189,8 $p_{11}<0,001^*$	82,0 $p_{11}<0,001^*$	151,3 $p_{11}=0,988$	60,3 $p_{11}<0,001^*$	$p_5<0,001^*$
	8,6±0,67	2,5±0,7	4,4±0,87	1,5±0,64	2,6±0,66	1,0±0,31	$p_6<0,001^*$
	71,2% $p_8<0,001^*$		65,0% $p_8<0,001^*$		59,5% $p_8<0,001^*$		$p_7<0,001^*$
	78,5% $p_9<0,001^*$		67,5% $p_9<0,001^*$				$p_1<0,001^*$
	230,8 $p_{11}<0,001^*$	-4,7 $p_{11}=0,987$	70,0 $p_{11}<0,001^*$	-40,5 $p_{11}<0,001^*$	-0,3 $p_{11}<0,001^*$	-59,6 $p_{11}<0,001^*$	

Продолжение таблицы 4.1

1	2	3	4	5	6	7	8
В- липопроте- иды, ммоль/л	210,5±2,67	129,9±1,88	170,7±1,83	103,9±1,78	143,6±1,89	87,8±1,97	$p_1 < 0,001^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$ $p_4 < 0,001^*$ $p_5 < 0,001^*$ $p_6 < 0,001^*$ $p_7 < 0,001^*$
	38,3% $p_8 < 0,001^*$		39,1% $p_8 < 0,001^*$		38,9% $p_8 < 0,001^*$		
	31,4% $p_9 < 0,001^*$			38,2% $p_9 < 0,001^*$			
	-32,00% $p_{10} < 0,001^*$		-25,00% $p_{10} < 0,001^*$		-16,70% $p_{10} < 0,001^*$		
	545,7 $p_{11} < 0,001^*$	298,4 $p_{11} < 0,001^*$	423,5 $p_{11} < 0,001^*$	218,8 $p_{11} < 0,001^*$	340,6 $p_{11} < 0,001^*$	169,2 $p_{11} < 0,001^*$	
	212,5±1,7	63,1±1,9	112,2±1,7	40,3±1,98	67,8±2,0	30,1±2,0	
	70,3% $p_8 < 0,001^*$		64,1% $p_8 < 0,001^*$		55,6% $p_8 < 0,001^*$		
	77,8% $p_9 < 0,001^*$			68,2% $p_9 < 0,001^*$			
	551,8 $p_{11} < 0,001^*$	93,6 $p_{11} < 0,001^*$	244,2 $p_{11} < 0,001^*$	23,6 $p_{11} < 0,001^*$	107,8 $p_{11} < 0,001^*$	-7,7 $p_{11} < 0,001^*$	
	ЛПВП, ммоль/л	0,84±0,32	0,87±0,32	0,84±0,31	1,0±0,31	0,85±0,32	
15,1% $p_8 = 1,000$		15,4% $p_8 = 0,406$		25,2% $p_8 = 0,104$			
10,2% $p_9 = 1,000$			11,1% $p_9 = 0,573$				
-28,00% $p_{10} = 0,079$		-28,80% $p_{10} < 0,001^*$		-21,10% $p_{10} < 0,001^*$			
-38,0 $p_{11} < 0,001^*$		-28,6 $p_{11} < 0,001^*$	-35,9 $p_{11} < 0,001^*$	-26,0 $p_{11} < 0,001^*$	-34,2 $p_{11} < 0,001^*$	-17,7 $p_{11} = 0,011^*$	
0,74±0,3		1,0±0,31	0,9±0,3	1,3±0,27	1,2±0,29	1,7±0,36	
43,10% $p_8 = 0,002^*$		44,2% $p_8 < 0,001^*$		46,3% $p_8 < 0,001^*$			
10,0% $p_9 = 0,064$			11,3% $p_9 = 0,399$				
-45,7 $p_{11} < 0,001^*$		-22,3 $p_{11} < 0,001^*$	-30,1 $p_{11} < 0,001^*$	0,8 $p_{11} = 0,988$	-10,6 $p_{11} = 0,151$	30,8 $p_{11} < 0,001^*$	
Индекс атерогенно- сти		8,0±0,55	4,0±0,92	6,9±0,88	3,2±0,42	4,8±0,78	2,0±0,61
	15,1% $p_8 < 0,001^*$		15,4% $p_8 < 0,001^*$		25,2% $p_8 < 0,001^*$		
	42,0% $p_9 < 0,001^*$			22,1% $p_9 < 0,001^*$			
	-28,00% $p_{10} < 0,001^*$		-28,80% $p_{10} < 0,001^*$		-21,10% $p_{10} < 0,001^*$		
	178,2 $p_{11} < 0,001^*$	38,3 $p_{11} < 0,001^*$	139,0 $p_{11} < 0,001^*$	12,1 $p_{11} = 0,019^*$	66,9 $p_{11} < 0,001^*$	-32,2 $p_{11} < 0,001^*$	
	8,4±0,63	2,9±0,5	5,0±0,77	1,6±0,64	2,7±0,64	0,7±0,31	
	43,10% $p_8 < 0,001^*$		44,2% $p_8 < 0,001^*$		46,3% $p_8 < 0,001^*$		
	72,0 $p_9 < 0,001^*$			67,0 $p_9 < 0,001^*$			
	192,1 $p_{11} < 0,001^*$	1,5 $p_{11} = 0,843$	74,6 $p_{11} < 0,001^*$	-44,1 $p_{11} < 0,001^*$	-6,8 $p_{11} = 0,659$	-74,6 $p_{11} < 0,001^*$	
	1 группа n=45				2 группа n=45		

**Примечание:** \* - различия показателей статистически значимы ( $p \leq 0,05$ );  $p_1$  – значимость многомерного критерия (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями  $p_8$   $p_9$ );  $p_2$  – значимость между группами 1 сеанс до (однофакторный критерий ANOVA);  $p_3$  – значимость между группами 1 сеанс после (однофакторный критерий ANOVA);  $p_4$  – значимость между группами 2 сеанс до (однофакторный критерий ANOVA);  $p_5$  – значимость между группами 2 сеанс после (однофакторный критерий ANOVA);  $p_6$  – значимость между группами 3 сеанс до (однофакторный критерий ANOVA);  $p_7$  – значимость между группами 3 сеанс после (однофакторный критерий ANOVA);  $p_8$  - значимость различий до и после одного сеанса (выделено курсивом),  $p_9$  - значимость различий после предыдущего и до следующего сеанса (выделено курсивом),  $p_{10}$  - значимость различий после сеанса между 1 и 2 группами (выделено курсивом, t-критерием Стьюдента),  $p_{11}$  - значимость различий по отношению к контрольной группе (выделено жирным, однофакторный критерий ANOVA); 2,4,6 – до процедуры, 3,5,7 – после процедуры

При анализе содержания общих липидов среди двух групп, которым использовали разные методы лечения, обнаружено, что процент их разницы до и после процедуры имеет достоверно значимые различия. Так, после 1-го сеанса разница всего 5,9% ( $p < 0,001$ ), после 2-го сеанса - 0,5% ( $p < 0,001$ ), после 3-го сеанса - 5,1% ( $p = 0,074$ ). При этом в обеих группах достигнуты референсные значения данного показателя.

Динамика содержания холестерина в процессе лечения была следующая. После первого сеанса ВМПФ с КППГ, по сравнению с показателями до лечения, отмечено его достоверное уменьшение на 55,4% ( $p < 0,001$ ) -  $6,3 \pm 0,94$  ммоль/л, что по отношению к контрольной группе больше на 43,9% ( $p < 0,001$ ). Между первым и вторым сеансами ВМПФ с КППГ, с промежутком в 5 дней, показатели после второй процедуры относительно первой увеличились на 35,1% ( $p < 0,001$ ), составляя  $8,6 \pm 0,97$  ммоль/л, но при этом к показателям контрольной группы они оставались повышенными на 94,5% ( $p < 0,001$ ). После второго сеанса уровень холестерина снизился на 53,2% ( $p < 0,001$ ) и составил  $4,0 \pm 0,78$  ммоль/л. Замещение производили ранее эксфузированной плазмой.

К третьему сеансу концентрация холестерина увеличилась на 51,3% ( $p < 0,001$ ) и составила  $6,1 \pm 0,82$  ммоль/л, однако, после снизилась на 40,2% ( $p < 0,001$ ) и достигла референсных значений  $3,6 \pm 0,68$  ммоль/л, что по отношению к контрольной группе меньше на 17,7% ( $p < 0,001$ ).

Во второй группе больных, которым проводили ККПФ, после первого сеанса заметно достоверное уменьшение содержания холестерина на 68,1% ( $p < 0,001$ ), составляя  $4,3 \pm 0,96$  ммоль/л, ко второму сеансу наблюдалось его увеличение на 65,2% ( $p < 0,001$ ), никаких инфузий не проводилось. Далее, после сеанса уровень холестерина достоверно снизился на 41,9% ( $p < 0,001$ ) и достиг референсных значений, составляя  $4,2 \pm 0,82$  ммоль/л, что по отношению к контрольной группе меньше на 5,4% ( $p < 0,001$ ).

К следующему сеансу этот показатель увеличился на 45,7% ( $p < 0,001$ ) и составил  $6,1 \pm 0,8$  ммоль/л, после последнего сеанса уровень холестерина

достоверно снизился на 48,1% ( $p < 0,001$ ) и составил  $3,1 \pm 0,45$  ммоль/л, что по отношению к контрольной группе меньше на 28,4% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.1).

При анализе содержания концентрации холестерина среди двух групп, которым использовали разные методики лечения, выявилось, что процент разницы содержания холестерина до и после процедуры имеет достоверно значимое различие. Так, после 1-го сеанса разница всего в 12,7% ( $p < 0,001$ ), после 2-го сеанса - 11,3% ( $p = 0,336$ ) и после 3-го сеанса - 7,9% ( $p < 0,001$ ). При этом в обеих группах достигнуты его референсные значения.

Анализ содержания триглицеридов в динамике, после первого сеанса в первой группе, по сравнению с показателями до лечения, показал их достоверное снижение на 54,3% ( $p < 0,001$ ), что составило  $2,2 \pm 0,71$  ммоль/л и по отношению к контрольной группе больше на 85,1% ( $p < 0,001$ ). Между первым и вторым сеансами в первой группе уровень триглицеридов увеличился на 34,5% ( $p < 0,001$ ) и составил  $3,0 \pm 0,84$  ммоль/л, при этом к показателям контрольной группы он оставался повышенным в полтора раза - 148,9% ( $p < 0,001$ ). После второго сеанса содержание триглицеридов снизилось на 51,2% ( $p < 0,001$ ) и составило  $1,5 \pm 0,74$  ммоль/л. К третьему сеансу содержание триглицеридов увеличилось на 50,6% ( $p < 0,001$ ) и составило  $2,2 \pm 0,73$  ммоль/л, а после снизилось на 39,1% ( $p < 0,001$ ) и достигло референсных значений  $1,4 \pm 0,65$  ммоль/л, что по отношению к контрольной группе достоверно выше на 0,8% ( $p < 0,001$ ).

Во второй группе больных, которым проводили ККПФ, после первого сеанса имелось достоверное снижение концентрации триглицеридов на 67,1% ( $p < 0,001$ ), составляя  $1,6 \pm 0,67$  ммоль/л, ко второму сеансу - увеличение на 55,3% ( $p < 0,001$ ), без дополнительных инфузий. Далее после очередного сеанса уровень триглицеридов достоверно снизился на 55,2% ( $p < 0,001$ ) и достиг референсных значений -  $1,1 \pm 0,53$  ммоль/л, что по отношению к контрольной группе меньше на 5,4% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.1). К следующему сеансу этот показатель увеличился на 55,6% ( $p < 0,001$ ) -  $1,8 \pm 0,54$  ммоль/л, после последнего сеанса достоверно снизился на 55,5% ( $p < 0,001$ ) и составил

0,8±0,55 ммоль/л, что по отношению контрольной группе меньше на 34,5% (p<0,001).

При анализе уровней триглицеридов между двумя группами с разными способами лечения выявилось, что процент разницы до и после процедур имеет достоверно значимые различия. Так, после 1-го сеанса разница всего 12,8% (p<0,001), после 2-го сеанса - 4,0% (p=0,006) и после 3-го сеанса - 16,4% (p<0,001). В обеих группах достигнуты референсные значения.

Исследование содержания ЛПНП в 1 группе после первого сеанса показало их достоверное уменьшение на 36,2% (p<0,001), составляя 5,6±0,74 ммоль/л, что по отношению к контрольной группе достоверно больше на 115,9% (p<0,001) (таблица 4.1). Между первым и вторым сеансами ВМПФ с КППГ к показателям после первого проведенного сеанса концентрация ЛПНП увеличилась на 34,2% (p<0,001) и составила 7,5±0,65 ммоль/л. После второго сеанса уровень ЛПНП снизился на 37,2% (p<0,001) и составил 4,7±0,88 ммоль/л, оставаясь повышенным к контрольной группе на 82,0% (p<0,001). К третьему сеансу этот показатель увеличился на 38,1% (p<0,001) и составил 6,5±0,84 ммоль/л, после чего наблюдалось снижение на 36,2% (p<0,001), достигая 4,2±0,99 ммоль/л, что по отношению к контрольной группы больше на 60,3% (p<0,001) (таблица 4.1).

Во второй группе после первого сеанса имелось достоверное уменьшение уровня ЛПНП на 71,2% (p<0,001) - 2,5±0,7 ммоль/л, что соответствует референсным данным, ко второму сеансу - увеличение на 78,5% (p<0,001). Далее, после процедуры уровень ЛПНП достоверно снизился на 65,0% (p<0,001) до референсных значений - 1,5±0,64 ммоль/л. К очередному сеансу содержание этой фракции увеличилось на 67,5% (p<0,001) и составило 2,6±0,66 ммоль/л. После последнего сеанса концентрация ЛПНП достоверно снизилась на 59,5% (p<0,001), составляя 1,0±0,31 ммоль/л, что меньше на 87,8% (p<0,001), чем в контрольной группе.

При анализе содержания ЛПНП между двумя группами доказано, что процент разницы до и после процедуры имеет достоверное различие: после

1-го сеанса она составила 35,0% ( $p < 0,001$ ), после 2-го сеанса - 17,8% ( $p < 0,001$ ), после 3-го сеанса - 13,0% ( $p < 0,001$ ), при этом в обеих группах достигнуты референсные значения, однако использование ККПФ для снижения ЛПНП эффективнее в 1,5-3,5 раза.

Анализ динамики  $\beta$ -липопротеидов после первого сеанса в первой группе, по сравнению с показателями до лечения, показал их достоверное уменьшение на 38,3% ( $p < 0,001$ ) -  $129,9 \pm 1,88$  ммоль/л, что по отношению к контрольной группе больше в 3 раза - 298,4% ( $p < 0,001$ ). Между первым и вторым сеансами в первой группе содержание  $\beta$ -липопротеидов увеличилось на 31,4% ( $p < 0,001$ ) и составило  $170,7 \pm 1,83$  ммоль/л, при этом в сравнении с данными контрольной группы они оставались повышенными в 4 раза - 423,5% ( $p < 0,001$ ). После второго сеанса уровень  $\beta$ -липопротеидов снизился на 39,1% ( $p < 0,001$ ) и составил  $103,9 \pm 1,78$  ммоль/л. К третьему сеансу отмечено повышение на 38,2% ( $p < 0,001$ ) -  $143,6 \pm 1,89$  ммоль/л, после него - снижение на 38,9% ( $p < 0,001$ ) -  $87,8 \pm 1,97$  ммоль/л, что по отношению к контрольной группе достоверно выше в полтора раза - 169,2% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.1).

Во второй группе после первого сеанса ККПФ отмечалось выраженное снижение концентрации  $\beta$ -липопротеидов на 70,3% ( $p < 0,001$ ), составляя  $63,1 \pm 1,9$  ммоль/л, ко второму сеансу - увеличение  $\beta$ -липопротеидов на 77,8% ( $p < 0,001$ ). Далее, после очередного сеанса уровень  $\beta$ -липопротеидов вновь достоверно снизился на 64,1% ( $p < 0,001$ ) -  $40,3 \pm 1,98$  ммоль/л, что по отношению к контрольной группе больше на 23,6% ( $p < 0,001$ ). К следующему сеансу показатель увеличился на 68,2% ( $p < 0,001$ ) -  $67,8 \pm 2,0$  ммоль/л, а после последнего сеанса достоверно снизился на 55,6% ( $p < 0,001$ ) и достиг референсных значений -  $30,1 \pm 2,0$  ммоль/л, что меньше, чем в контрольной группе, на 7,7% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.1).

При анализе динамики содержания  $\beta$ -липопротеидов в двух группах с различными методами лечения обнаружено, что процент разницы до и после процедур имеет достоверное различие. Так, после 1-го сеанса разница

составила 28,0% ( $p < 0,001$ ), после 2-го сеанса - 28,8% ( $p < 0,001$ ), после 3-го сеанса - 21,1% ( $p < 0,001$ ), при этом использование ККПФ для снижения  $\beta$ -липопротеидов эффективнее в 2-3 раза.

Исследование ЛПВП в динамике, после первого сеанса в группе ВМПФ с КППГ, по сравнению с данными до лечения, показало их увеличение на 15,1% -  $0,87 \pm 0,32$  ммоль/л, что по отношению к контролю меньше на 28,6% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.1). Между первым и вторым сеансами в первой группе содержание ЛПВП увеличилось на 10,2% и составило  $0,84 \pm 0,31$  ммоль/л, относительно контроля это меньше на 35,9% ( $p < 0,001$ ). После второго сеанса уровень ЛПВП увеличился на 15,4% и составил  $1,0 \pm 0,31$  ммоль/л на фоне эксфузии ранее заготовленной плазмы. К третьему сеансу содержание ЛПВП снизилось на 11,1% и составило  $0,85 \pm 0,32$  ммоль/л, после чего вновь повысилось на 25,2% и достигло  $1,06 \pm 0,33$  ммоль/л, что по отношению к контрольной группы меньше на 17,7% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.1).

Во второй группе после первого сеанса ККПФ произошло увеличение содержания ЛПВП на 43,1% ( $p = 0,002$ ) -  $1,0 \pm 0,31$  ммоль/л, ко второму сеансу - уменьшение на 10,0%, далее после очередного сеанса уровень ЛПВП увеличился на 44,2% ( $p < 0,001$ ) -  $1,3 \pm 0,27$  ммоль/л, с дальнейшим повышением к следующему сеансу на 11,3% -  $1,2 \pm 0,29$  ммоль/л. В конце последнего сеанса показатель увеличился на 46,3% ( $p < 0,001$ ) и составил  $1,7 \pm 0,36$  ммоль/л, что по отношению контрольной группы больше на 30,8% ( $p < 0,001$ ).

При анализе содержания ЛПВП между двумя группами с разными методами лечения процент разницы до и после процедур имел следующие различия: после 1-го сеанса разница составила 28,0%, после 2-го сеанса - 28,8% ( $p < 0,001$ ), после 3-го сеанса - 21,1% ( $p < 0,001$ ).

Индекс атерогенности после первого сеанса ВМПФ с КППГ, по сравнению с показателями до лечения, достоверно снизился на 15,1% ( $p < 0,001$ ) -  $4,0 \pm 0,92$ , превышая показатели контроля на 38,3% ( $p < 0,001$ ).

Между первым и вторым сеансами (промежуток 5 дней) индекс после проведенного первого сеанса увеличился на 42,0% ( $p < 0,001$ ) и составил  $6,9 \pm 0,88$ , превышая контрольные данные на 139,0% ( $p < 0,001$ ). После второго сеанса индекс атерогенности снизился на 15,4% ( $p < 0,001$ ) и составил  $3,2 \pm 0,42$ . К третьему сеансу он увеличился на 22,1% ( $p < 0,001$ ), составляя  $4,8 \pm 1,1$ , после снизился на 25,2% ( $p < 0,001$ ) и достиг референсных значений  $2,0 \pm 0,61$ , что по отношению к контрольной группе меньше на 32,2% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.1).

Во второй группе больных после первого сеанса ККПФ отмечалось достоверное уменьшение индекса атерогенности на 43,1% ( $p < 0,001$ ) -  $2,9 \pm 0,5$ , ко второму сеансу он вновь увеличился на 72,0% ( $p < 0,001$ ). Далее после очередного сеанса показатель достоверно снизился на 44,2% ( $p < 0,001$ ) и достиг референсных значений -  $1,6 \pm 0,64$ , что по отношению к контрольной группе меньше на 44,1% ( $p < 0,001$ ). К следующему сеансу индекс атерогенности вновь увеличился на 67,0% ( $p < 0,001$ ) -  $2,7 \pm 0,64$ . После проведения последнего сеанса ККПФ показатель достоверно снизился на 46,3% ( $p < 0,001$ ), составляя  $0,7 \pm 0,31$ , что по отношению группы контроля меньше на 74,6% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.1).

При анализе динамики индекса атерогенности между двумя группами с разными методами лечения выявлено, что процент его разницы до и после процедур имеет достоверные различия. Так, после 1-го сеанса разница составила 28,0% ( $p < 0,001$ ), после 2-го сеанса - 28,8% ( $p < 0,001$ ), после 3-го сеанса - 21,1% ( $p < 0,001$ ). Использование ККПФ для снижения индекса атерогенности эффективнее в 2-3 раза.

При рефрактерных дислипидимиях эндотелиальная дисфункция способствует значительному повышению уровней ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, ПОЛ, выраженному снижению ЛПВП и антиоксидантной защиты, а также гиперкоагуляционным и реологическим сдвигам крови, что имеет взаимозависимый и взаимоотягощающий характер, является факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Проводимая стандартная

консервативная противолипидемическая и антиагрегантная терапия при выраженных рефрактерных дислипидемиях неэффективна и требует включения в программу целенаправленных методов экстракорпоральной коррекции. При этом высокообъемный мембранный плазмаферез в комбинации с криопреципитацией гепарином и каскадный плазмаферез эффективно снижают названные показатели, однако, при первом способе детоксикация более выражена.

#### **4.2. Некоторые показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и эндотелиальной дисфункции у больных с дислипидемиями после лечения**

Был проведен сравнительный анализ по показателям перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и эндотелиальной дисфункции у больных с дислипидемиями во время лечения, до и после сеансов, а также сравнены данные по отношению к обоим методам и контрольной группы. Результаты представлены в таблице 4.2.

Исследование содержания МДА в динамике, после первого сеанса ВМПФ с КППГ, по сравнению с показателями до лечения, показало его достоверное уменьшение на 31,3% ( $p < 0,001$ ) и составляло  $1,9 \pm 0,63$  ммоль/л, что по отношению к контрольной группе больше на 23,7% ( $p = 0,047$ ). Между первым и вторым сеансами ВМПФ с КППГ, промежуток между которыми составлял 5 дней, к показателям после проведенного первого сеанса данные увеличились на 25,2% ( $p = 0,003$ ) и составили  $2,3 \pm 0,71$  ммоль/л, при этом к показателям контрольной группы они оставались повышенными на 54,8% ( $p < 0,001$ ). После второго сеанса содержание МДА снизилось на 32,2% ( $p < 0,001$ ) и составило  $1,6 \pm 0,53$  ммоль/л, при этом замещение проводили ранее эксфузированной плазмой. К третьему сеансу уровень МДА увеличился на 23,3% ( $p = 0,370$ ) и составлял  $1,9 \pm 0,48$  ммоль/л, а после снизился на 33,4% ( $p = 0,099$ ) и достиг референсных значений  $1,3 \pm 0,41$

ммоль/л, что по отношению к контрольной группы меньше на 13,8% (таблица 4.2).

**Таблица 4.2. - Сравнительный анализ показателей ПОЛ, АОЗ и ЭД до и после проведения ВМПФ с КППГ и ККПФ**

Показатель	1-й сеанс		2-й сеанс		3-й сеанс		p
	На начало сеанса	После сеанса	На начало сеанса	После сеанса	На начало сеанса	После сеанса	
1	2	3	4	5	6	7	8
МДА, ммоль /л	2,7±0,77	1,9±0,63	2,3±0,71	1,6±0,53	1,9±0,48	1,3±0,41	p <sub>1</sub> <0,001*
	31,3% p <sub>8</sub> <0,001*		32,2% p <sub>8</sub> <0,001*		33,4% p <sub>8</sub> =0,099		p <sub>2</sub> <0,001*
	25,2% p <sub>9</sub> =0,003*		23,3% p <sub>9</sub> =0,370				p <sub>3</sub> =0,032*
	-7,90% p <sub>10</sub> =0,612		-6,10% p <sub>10</sub> =0,567		-4,00% p <sub>10</sub> =0,774		p <sub>4</sub> <0,001*
	80,0 p <sub>11</sub> <0,001*	23,7 p <sub>11</sub> =0,047*	54,8 p <sub>11</sub> <0,001*	5,0	29,4 p <sub>11</sub> =0,092	-13,8	p <sub>5</sub> =0,744
	3,2±0,46	1,9±0,7	2,5±0,73	1,5±0,45	2,0±0,47	1,2±0,45	p <sub>6</sub> =0,001*
	39,2% p <sub>8</sub> <0,001*		38,3% p <sub>8</sub> <0,001*		37,4% p <sub>8</sub> <0,001*		p <sub>7</sub> =0,090
	28,1% p <sub>9</sub> =0,006*		27,8% p <sub>9</sub> <0,001*				
113,3 p <sub>11</sub> <0,001*	29, p <sub>11</sub> =0,12 6	66,2 p <sub>11</sub> <0,001*	2,5	31,0 p <sub>11</sub> =0,008*	-18,0		
СОД, усл. ед.	2,1±6,3	3,1±0,42	2,1±0,6	3,1±0,44	2,1±0,57	3,2±0,42	p <sub>1</sub> <0,001*
	44,1% p <sub>8</sub> <0,001*		45,1% p <sub>8</sub> <0,001*		49,2% p <sub>8</sub> <0,001*		p <sub>2</sub> <0,001*
	29,2% p <sub>9</sub> <0,001*		31,2% p <sub>9</sub> <0,001*				p <sub>3</sub> =0,421
	-10,10% p <sub>10</sub> =0,485		-8,50% p <sub>10</sub> =0,029*		-10,10% p <sub>10</sub> <0,001*		p <sub>4</sub> <0,001*
	-34,4 p <sub>11</sub> <0,001*	-5,4	-33,0 p <sub>11</sub> <0,001*	-2,9	-33,2 p <sub>11</sub> <0,001*	-0,3 p <sub>11</sub> =0,98 3	p <sub>5</sub> =0,048*
	2,0±0,55	3,1±0,37	2,2±0,66	3,4±0,49	2,3±0,58	3,7±0,53	p <sub>6</sub> <0,001*
	54,2% p <sub>8</sub> <0,001*		53,6% p <sub>8</sub> <0,001*		59,3% p <sub>8</sub> <0,001*		p <sub>7</sub> <0,001*
	29,2% p <sub>9</sub> <0,001*		31,2% p <sub>9</sub> <0,001*				
-37,5 p <sub>11</sub> <0,001*	-3,6	-31,8 p <sub>11</sub> <0,001*	4,8	-27,9 p <sub>11</sub> <0,001*	14,9 p <sub>11</sub> <0,001*		
АК ммоль/л	15,3±0,8	21,8±0,7 6	15,7±0,8 2	22,2±0,9 3	15,0±0,8 1	22,3±1,0	p <sub>1</sub> <0,001*
	42,3% p <sub>8</sub> <0,001*		41,6% p <sub>8</sub> <0,001*		48,5% p <sub>8</sub> <0,001*		p <sub>2</sub> <0,001*
	28,1% p <sub>9</sub> <0,001*		32,2% p <sub>9</sub> <0,001*				p <sub>3</sub> <0,001*
	2		3		4		p <sub>4</sub> <0,001*
	-11,00% p <sub>10</sub> =0,008*		-13,60% p <sub>10</sub> =0,009*		-7,80% p <sub>10</sub> <0,001*		p <sub>5</sub> <0,001*
	-17,3 p <sub>11</sub> <0,001*	17,7 p <sub>11</sub> <0,001*	-15,4 p <sub>11</sub> <0,001*	19,8 p <sub>11</sub> <0,001*	-18,8 p <sub>11</sub> <0,001*	20,6 p <sub>11</sub> <0,001*	p <sub>6</sub> <0,001*
	13,9±0,85	21,3±0,84	14,7±0,8	22,8±0,93	15,8±0,81	24,8±0,8	p <sub>7</sub> <0,001*
	53,3% p <sub>8</sub> <0,001*		55,2% p <sub>8</sub> <0,001*		56,3% p <sub>8</sub> <0,001*		
31,1% p <sub>9</sub> <0,001*		30,5% p <sub>9</sub> <0,001*					
-24,9 p <sub>11</sub> <0,001*	15,2 p <sub>11</sub> <0,001*	-20,6 p <sub>11</sub> <0,001*	23,2 p <sub>11</sub> <0,001*	-14,4 p <sub>11</sub> <0,001*	33,8 p <sub>11</sub> <0,001*		

Продолжение таблицы 4.2

1	2	3	4	5	6	7	8
ЭЗВД	<b>28,8±1,8</b>	<b>24,4±1,9</b>	<b>25,7±1,7</b>	<b>22,6±1,9</b>	<b>23,8±1,9</b>	<b>20,4±1,9</b>	<i>p<sub>1</sub>&lt;0,001*</i>
	<i>15,2% p<sub>8</sub>&lt;0,001*</i>		<i>12,3% p<sub>8</sub>&lt;0,001*</i>		<i>14,2% p<sub>8</sub>&lt;0,001*</i>		<i>p<sub>2</sub>&lt;0,001*</i>
			<i>5,4% p<sub>9</sub>=0,031*</i>		<i>5,5% p<sub>9</sub>=0,019*</i>		<i>p<sub>3</sub>=0,411</i>
	<i>-0,90% p<sub>10</sub>=0,624</i>		<i>-3,00% p<sub>10</sub>=0,338</i>		<i>-1,30% p<sub>10</sub>=0,012*</i>		<i>p<sub>4</sub>&lt;0,001*</i>
	<b>20,0</b> <b>p<sub>11</sub>&lt;0,001*</b>	<b>1,8</b>	<b>7,3</b> <b>p<sub>11</sub>&lt;0,001*</b>	<b>-5,9</b> <b>p<sub>11</sub>=0,007*</b>	<b>-0,8</b> <b>p<sub>11</sub>=0,987</b>	<b>-14,9</b> <b>p<sub>11</sub>&lt;0,001*</b>	<i>p<sub>5</sub>=0,009*</i>
	<b>29,3±1,95</b>	<b>24,6±1,9</b>	<b>27,1±2,0</b>	<b>23,0±2,0</b>	<b>25,4±1,5</b>	<b>21,4±2,2</b>	<i>p<sub>6</sub>&lt;0,001*</i>
	<i>16,1% p<sub>8</sub>&lt;0,001*</i>		<i>15,3% p<sub>8</sub>&lt;0,001*</i>		<i>15,5% p<sub>8</sub>&lt;0,001*</i>		<i>p<sub>7</sub>&lt;0,001*</i>
			<i>10,3% p<sub>9</sub>&lt;0,001*</i>		<i>10,4% p<sub>9</sub>&lt;0,001*</i>		
	<b>22,1</b> <b>p<sub>11</sub>&lt;0,001*</b>	<b>2,4</b>	<b>13,0</b> <b>p<sub>11</sub>&lt;0,001*</b>	<b>-4,3</b> <b>p<sub>11</sub>=0,074</b>	<b>5,6</b> <b>p<sub>11</sub>=0,001*</b>	<b>-10,7</b> <b>p<sub>11</sub>&lt;0,001*</b>	
	<b>1 группа n=45</b>				<b>2 группа n=45</b>		

**Примечание:** \* - различия показателей статистически значимы ( $p \leq 0,05$ );  $p_1$  – значимость многомерного критерия (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями  $p_8$ –  $p_9$ );  $p_2$  – значимость между группами 1 сеанс до (однофакторный критерий ANOVA);  $p_3$  – значимость между группами 1 сеанс после (однофакторный критерий ANOVA);  $p_4$  – значимость между группами 2 сеанс до (однофакторный критерий ANOVA);  $p_5$  – значимость между группами 2 сеанс после (однофакторный критерий ANOVA);  $p_6$  – значимость между группами 3 сеанс до (однофакторный критерий ANOVA);  $p_7$  – значимость между группами 3 сеанс после (однофакторный критерий ANOVA);  $p_8$  - *значимость различий до и после одного сеанса (выделено курсивом)*,  $p_9$  - *значимость различий после предыдущего и до следующего сеанса (выделено курсивом)*,  $p_{10}$  - *значимость различий после сеанса между 1 и 2 группами (выделено курсивом, t-критерием Стьюдента)*,  $p_{11}$  - **значимость различий по отношению к контрольной группе (выделено жирным, однофакторный критерий ANOVA)**; 2,4,6 – до процедуры, 3,5,7 – после процедуры

Во второй группе, которым проводили ККПФ, после первого сеанса наблюдается достоверное уменьшение содержания МДА на 39,2% ( $p < 0,001$ ), который в цифровом эквиваленте равен  $1,9 \pm 0,7$  ммоль/л, ко второму сеансу наблюдалось увеличение этого показателя на 28,1% ( $p = 0,006$ ), никаких инфузий не проводилось, далее после сеанса уровень МДА достоверно снизился на 38,3% ( $p < 0,001$ ) и достиг референсных значений  $-1,5 \pm 0,45$  ммоль/л. К следующему сеансу уровень МДА увеличился на 27,8% ( $p < 0,001$ ) и составлял  $2,0 \pm 0,47$  ммоль/л, после последнего сеанса МДА достоверно снизился на 37,4% ( $p < 0,001$ ) и составил  $1,2 \pm 0,45$  ммоль/л, что по отношению контрольной группе меньше на 18,0% (таблица 4.2).

При анализе содержания МДА среди двух групп, которым использовались разные методы лечения, обнаружено, что процент разницы МДА до и после процедуры не имеет достоверного различия. Так, после 1-го сеанса разница всего в 7,9% ( $p=0,612$ ), после 2-го сеанса - 6,1% ( $p=0,567$ ) и после 3-го сеанса - 4,0% ( $p=0,744$ ). При этом в обеих группах достигнуты референсные значения данного показателя.

Анализ динамики уровня СОД после первого сеанса ВМПФ с КППГ, по сравнению с показателями до лечения, показал его достоверное увеличение на 44,1% ( $p<0,001$ ), что составило  $3,0\pm 0,42$  усл. ед., по отношению к контрольной группе это меньше на 5,4%. Между первым и вторым сеансами ВМПФ с КППГ количество СОД уменьшилось на 29,2% ( $p<0,001$ ) и составляло  $2,1\pm 0,6$  усл. ед., при этом к показателям контрольной группы оставаясь сниженным на 33,0% ( $p<0,001$ ). После второго сеанса уровень СОД увеличился на 45,1% ( $p<0,001$ ) и составил  $3,1\pm 0,44$  усл. ед., при этом замещение производили ранее эксфузированной плазмой. К третьему сеансу концентрация СОД уменьшилась на 31,2% ( $p<0,001$ ) и составила  $2,1\pm 0,57$  усл. ед., а после увеличилась на 49,2% ( $p<0,001$ ) и достигла референсных значений  $3,2\pm 0,42$  усл. ед. (таблица 4.2).

Во второй группе, в которой проводили ККПФ, после первого сеанса наблюдается достоверное увеличение уровня СОД на 54,2% ( $p<0,001$ ) -  $3,1\pm 0,37$  усл. ед., ко второму сеансу наблюдалось снижение на 29,2% ( $p<0,001$ ), никаких инфузий не проводилось, далее, после очередного сеанса показатель достоверно увеличился на 53,6% ( $p<0,001$ ) -  $3,4\pm 0,49$  усл. ед. К следующему сеансу уровень СОД уменьшился на 31,2% ( $p<0,001$ ) и составил  $2,3\pm 0,58$  усл. ед. После последнего сеанса концентрация СОД достоверно увеличилась на 59,3% ( $p<0,001$ ) и составила  $3,7\pm 0,53$  усл. ед., что по отношению к контрольной группе больше на 14,9% ( $p<0,001$ ) (таблица 4.2).

При анализе динамики содержания СОД между двумя группами, которым применялись разные методы лечения, выявилось, что процент разницы СОД до и после 1-го сеанса процедуры не имеет достоверного

различия - 10,1% ( $p=0,485$ ), после 2-го сеанса - 8,5% ( $p=0,029$ ), после 3-го сеанса - 10,1% ( $p>0,001$ ), т.е. имеет достоверные различия. При этом в обеих группах достигнуты референсные значения данного показателя.

Уровень содержания АК после первого сеанса в 1-й группе после лечения, по сравнению с показателями до лечения, достоверно увеличился на 42,3% ( $p<0,001$ ) и составил  $21,8\pm 0,76$  ммоль/л, что по отношению к контрольной группе больше на 17,7% ( $p<0,001$ ). Между первым и вторым сеансами ВМПФ с КППГ с промежутком в 5 дней, к показателям после проведённого первого сеанса уровень АК снизился на 28,1% ( $p<0,001$ ) и составил  $15,7\pm 0,82$  ммоль/л, при этом к показателям контрольной группы он оставался сниженным на 15,4% ( $p<0,001$ ). После второго сеанса концентрация АК увеличилась на 41,6% ( $p<0,001$ ) и составляла  $22,2\pm 0,93$  ммоль/л, при этом замещение производили ранее эксфузированной плазмой. К третьему сеансу показатель снизился на 32,2% ( $p<0,001$ ) и составил  $15,0\pm 0,81$  ммоль/л, а после увеличился на 48,5% ( $p<0,001$ ) и достиг референсных значений -  $22,3\pm 1,0$  ммоль/л, что по отношению к контрольной группе больше на 20,6% ( $p<0,001$ ).

Во второй группе пациентов, которым проводили ККПФ, после первого сеанса наблюдалось достоверное увеличение АК на 53,3% ( $p<0,001$ ) -  $21,3\pm 0,84$  ммоль/л, ко второму сеансу - снижение на 31,1% ( $p<0,001$ ), никаких инфузий не проводилось. Далее после очередного, третьего, сеанса уровень АК достоверно увеличился на 55,2% ( $p<0,001$ ) и достиг референсных значений -  $22,8\pm 0,93$  ммоль/л. К следующему сеансу содержание снизилось на 30,5% ( $p<0,001$ ) и составило  $15,8\pm 0,81$  ммоль/л, затем последнего сеанса достоверно увеличилось на 56,3% ( $p<0,001$ ) -  $24,8\pm 0,8$  ммоль/л, что по отношению контрольной группе больше на 33,8% ( $p<0,001$ ) (таблица 4.2).

При анализе содержания АК среди двух групп, которым применяли разные методы лечения, выявилось, что процент разницы АК до и после процедуры имеет достоверное различие: так, после 1-го сеанса разница всего 11,0% ( $p=0,008$ ), 2-го сеанса - 13,6% ( $p=0,009$ ) и после 3-го сеанса - 7,8%

( $p > 0,001$ ). При этом в обеих группах достигнуты референсные значения данного показателя.

Результаты исследования доказывают положительную динамику и нормализацию показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты после применения ВМПФ с КППГ и ККПФ, обе методики показали высокую эффективность снижения процессов ПОЛ и повышения АОЗ.

### **4.3. Некоторые показатели гемостаза и реологии у больных с дислипидемиями после лечения**

Всем пациентам проводили антикоагуляционную терапию по протоколам, также в рамках премедикации к процедурам, проводили общую гепаринизацию и использовали гемоконсервант цитрат-фосфат-глюкоза во время процедур. Проводили мониторинг показателей гемостаза и реологии до и после процедур. Результаты представлены в таблицах 4.3, 4.4.

Анализ показателей ВСК по Ли-Уайту, АЧТВ, МНО у больных после первого сеанса ВМПФ показал их достоверное удлинение. Так, ВСК по Ли-Уайту после первого сеанса удлинилось на 167,8% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе больше на 85,4% ( $p < 0,001$ ), АЧТВ – на 147,2% ( $p < 0,001$ ), к контрольной группе больше на 95,5% ( $p < 0,001$ ), а МНО – на 148,9% ( $p < 0,001$ ), к контрольной группе – 99,1% ( $p < 0,001$ ). Ко второму сеансу, который проходил через пять дней, ВСК по Ли-Уайту снизилось на 51,2% ( $p < 0,001$ ), АЧТВ – на 49,7% ( $p < 0,001$ ), МНО – на 53,3% ( $p < 0,001$ ), составляя  $5,9 \pm 0,7$  минут,  $37,6 \pm 1,9$  секунд и  $0,9 \pm 0,38$  соответственно.

После сеанса, во время которого была проведена инфузия аутоплазмой, заготовленной из эксфузированной плазмой на первом сеансе, показатели ВСК по Ли-Уайту удлинились на 111,7% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе больше на 91,5% ( $p < 0,001$ ), АЧТВ на 109,3% ( $p < 0,001$ ), к контролю на 109,0% ( $p < 0,001$ ) и МНО удлинилось на 154,2% ( $p < 0,001$ ), к

контролю на 136,4% ( $p < 0,001$ ). К третьему сеансу, еще через пять дней, ВСК по Ли-Уайту уменьшилось на 49,5% ( $p < 0,001$ ), АЧТВ – на 51,2% ( $p < 0,001$ ), МНО – на 57,0% ( $p < 0,001$ ), составляя  $6,3 \pm 0,8$  минут,  $38,4 \pm 2,1$  секунд и  $1,0 \pm 0,4$  соответственно. После сеанса, во время которого была проведена инфузия аутоплазмы, ВСК по Ли-Уайту удлинилось на 115,4% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе больше на 108,3% ( $p < 0,001$ ), АЧТВ - на 101,2% ( $p < 0,001$ ), к контролю на 105,2% ( $p < 0,001$ ) и МНО увеличилось на 143,4% ( $p < 0,001$ ), к контролю на 147,4% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.3).

Во второй группе, пациентам которой проводили ККПФ, после первого сеанса наблюдалось достоверное удлинение ВСК по Ли-Уайту на 157,7% ( $p < 0,001$ ), АЧТВ на 151,4% ( $p < 0,001$ ), МНО на 156,2% ( $p < 0,001$ ). Ко второму сеансу, наоборот, имелось снижение показателей: ВСК по Ли-Уайту составляло  $5,5 \pm 0,7$  минут, что на 49,2% меньше, чем после первого сеанса ( $p < 0,001$ ), АЧТВ -  $37,1 \pm 2,1$  секунд, что на 50,3% меньше ( $p < 0,001$ ), а МНО  $1,0 \pm 0,5$  – на 53,2% меньше, по сравнению с первым сеансом ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.3).

После второго сеанса уровни ВСК по Ли-Уайту достоверно удлинились на 109,3% ( $p < 0,001$ ), АЧТВ 111,2% ( $p < 0,001$ ), МНО 115,4% ( $p < 0,001$ ). Через 5 дней после сеанса, перед процедурой были взяты анализы и получены следующие результаты: ВСК по Ли-Уайт  $5,9 \pm 0,7$  минут, АЧТВ  $41,1 \pm 1,8$  секунд, МНО  $1,0 \pm 0,4$ , что по отношению к показателям после второго сеанса ниже на 48,6% ( $p < 0,001$ ), 47,5% ( $p < 0,001$ ) и 52,1% ( $p < 0,001$ ) соответственно. После последнего сеанса ВСК по Ли-Уайту достоверно удлинилось на 113,2% ( $p < 0,001$ ), АЧТВ - на 108,3% ( $p < 0,001$ ), МНО - на 109,5% ( $p < 0,001$ ), что по отношению контрольной группе больше на 94,0% ( $p < 0,001$ ), 127,9% ( $p < 0,001$ ) и 107,03% ( $p < 0,001$ ) соответственно (таблица 4.3).

Таблица 4.3. - Сравнительный анализ показателей гемостаза до и после проведения ВМПФ с КППГ и ККПФ

Показатели	1-й сеанс		2-й сеанс		3-й сеанс		p
	На начало сеанса	После сеанса	На начало сеанса	После сеанса	На начало сеанса	После сеанса	
1	2	3	4	5	6	7	8
ВСК по Ли-Уайту, мин	4,5±0,7	12,1±0,7	5,9±0,7	12,4±0,9	6,3±0,8	13,5±0,7	$p_1 < 0,001^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
	167,8% $p_8 < 0,001^*$		111,7% $p_8 < 0,001^*$		115,4% $p_8 < 0,001^*$		
	51,2% $p_9 < 0,001^*$		49,5% $p_9 < 0,001^*$				
	10,10% $p_{10} < 0,001^*$		2,40% $p_{10} < 0,001^*$		2,20% $p_{10} < 0,001^*$		$p_4 < 0,001^*$ $p_5 < 0,001^*$ $p_6 < 0,001^*$ $p_7 < 0,001^*$
	-30,8 $p_{11} < 0,001^*$	85,4 $p_{11} < 0,001^*$	-9,5 $p_{11} = 0,005^*$	91,5 $p_{11} < 0,001^*$	-3,3 $p_{11} = 0,511$	108,3 $p_{11} < 0,001^*$	
	4,2±0,6	10,8±0,7	5,5±0,7	11,5±0,8	5,9±0,7	12,6±0,9	
	157,7% $p_8 < 0,001^*$		109,3% $p_8 < 0,001^*$		113,2% $p_8 < 0,001^*$		$p_1 < 0,001^*$
	49,2% $p_9 < 0,001^*$		48,6% $p_9 < 0,001^*$				
	-35,4 $p_{11} < 0,001^*$	66,5 $p_{11} < 0,001^*$	-15,4 $p_{11} < 0,001^*$	77,0 $p_{11} < 0,001^*$	-9,0 $p_{11} < 0,010^*$	94,0 $p_{11} < 0,001^*$	
	АЧТВ, Сек	30,2±1,6	74,7±1,7	37,6±1,9	78,6±1,9	38,4±2,1	77,2±2,0
147,2% $p_8 < 0,001^*$		109,3% $p_8 < 0,001^*$		101,2% $p_8 < 0,001^*$			
49,7% $p_9 < 0,001^*$		51,2% $p_9 < 0,001^*$					
-4,20% $p_{10} = 1,000$		-1,90% $p_{10} = 0,641$		-7,10% $p_{10} < 0,001^*$		$p_4 = 0,403$ $p_5 < 0,001^*$ $p_6 < 0,001^*$ $p_7 < 0,001^*$	
-19,7 $p_{11} < 0,001^*$		98,5 $p_{11} < 0,001^*$	-0,1	109,0 $p_{11} < 0,001^*$	2,0 $p_{11} = 0,225$		105,2 $p_{11} < 0,001^*$
29,7±1,3		74,7±1,8	37,1±2,1	78,4±1,9	41,1±1,8		85,7±2,0
151,4% $p_8 < 0,001^*$		111,2% $p_8 < 0,001^*$		108,3% $p_8 < 0,001^*$		$p_1 < 0,001^*$	
50,3% $p_9 < 0,001^*$		47,5% $p_9 < 0,001^*$					
-21,0 $p_{11} < 0,001^*$		98,6 $p_{11} < 0,001^*$	-1,3 $p_{11} < 0,001^*$	108,4 $p_{11} < 0,001^*$	9,4 $p_{11} < 0,001^*$		127,9 $p_{11} < 0,001^*$

Продолжение таблицы 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
ПВ, сек	<b>13,7±1,6</b>	<b>32,1±2,0</b>	<b>15,7±1,7</b>	<b>33,2±1,9</b>	<b>15,8±1,9</b>	<b>33,3±1,9</b>	$p_1 < 0,001^*$
	<i>134,1% <math>p_8 &lt; 0,001^*</math></i>		<i>112,3% <math>p_8 &lt; 0,001^*</math></i>		<i>109,8% <math>p_8 &lt; 0,001^*</math></i>		$p_2 < 0,001^*$
		<i>51,2% <math>p_9 &lt; 0,001^*</math></i>		<i>52,3% <math>p_9 &lt; 0,001^*</math></i>			$p_3 < 0,001^*$
	<i>-16,50% <math>p_{10} = 0,006^*</math></i>		<i>-1,10% <math>p_{10} = 0,010^*</math></i>		<i>2,30% <math>p_{10} = 0,556</math></i>		$p_4 = 0,039^*$
	<b>-8,7 <math>p_{11} = 0,019^*</math></b>	<b>113,8 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>4,3 <math>p_{11} = 0,263</math></b>	<b>121,5 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>5,7 <math>p_{11} = 0,216</math></b>	<b>121,7 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	$p_5 < 0,001^*$
	<b>13,2±1,9</b>	<b>33,1±1,8</b>	<b>16,1±2,0</b>	<b>34,4±2,1</b>	<b>16,1±1,9</b>	<b>33,5±1,9</b>	$p_6 = 0,042^*$
	<i>150,6% <math>p_8 &lt; 0,001^*</math></i>		<i>113,4% <math>p_8 &lt; 0,001^*</math></i>		<i>107,5% <math>p_8 &lt; 0,001^*</math></i>		$p_7 < 0,001^*$
		<i>51,2% <math>p_9 &lt; 0,001^*</math></i>		<i>53,2% <math>p_9 &lt; 0,001^*</math></i>			$p_1 < 0,001^*$
	<b>-12,0 <math>p_{11} = 0,001^*</math></b>	<b>120,5 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>7,6 <math>p_{11} = 0,040^*</math></b>	<b>129,7 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>7,5 <math>p_{11} = 0,044^*</math></b>	<b>123,0 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	
МНО	<b>0,8±0,3</b>	<b>2,0±0,48</b>	<b>0,9±0,38</b>	<b>2,4±0,43</b>	<b>1,0±0,4</b>	<b>2,5±0,53</b>	$p_1 < 0,001^*$
	<i>148,9% <math>p_8 &lt; 0,001^*</math></i>		<i>154,2% <math>p_8 &lt; 0,001^*</math></i>		<i>143,4% <math>p_8 &lt; 0,001^*</math></i>		$p_2 = 0,069$
		<i>53,3% <math>p_9 &lt; 0,001^*</math></i>		<i>57,0% <math>p_9 &lt; 0,001^*</math></i>			$p_3 < 0,001^*$
	<i>-7,30% <math>p_{10} = 0,962^*</math></i>		<i>38,80% <math>p_{10} = 0,014^*</math></i>		<i>33,90% <math>p_{10} = 0,003^*</math></i>		$p_4 = 0,088$
	<b>-20,0</b>	<b>99,1 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-7,0</b>	<b>136,4 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>1,6</b>	<b>147,4 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	$p_5 < 0,001^*$
	<b>0,8±0,3</b>	<b>2,0±0,4</b>	<b>1,0±0,5</b>	<b>2,1±0,5</b>	<b>1,0±0,4</b>	<b>2,1±0,5</b>	$p_6 = 0,723$
	<i>156,2% <math>p_8 &lt; 0,001^*</math></i>		<i>115,4% <math>p_8 &lt; 0,001^*</math></i>		<i>109,5% <math>p_8 &lt; 0,001^*</math></i>		$p_7 < 0,001^*$
		<i>53,2% <math>p_9 &lt; 0,001^*</math></i>		<i>52,1% <math>p_9 &lt; 0,001^*</math></i>			$p_1 < 0,001^*$
	<b>-20,0</b>	<b>105,0 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-4,1</b>	<b>106,6 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-1,0</b>	<b>107,3 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	

Продолжение таблицы 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
Фибриноген, г/л	<b>5,1±0,83</b>	<b>3,6±0,54</b>	<b>4,6±0,86</b>	<b>3,1±0,35</b>	<b>4,1±0,64</b>	<b>2,7±0,57</b>	$p_1 < 0,001^*$
	30,1% $p_8 < 0,001^*$		32,2% $p_8 < 0,001^*$		33,6% $p_8 < 0,001^*$		$p_2 < 0,001^*$
		29,2% $p_9 < 0,001^*$		31,3% $p_9 < 0,001^*$			$p_3 < 0,001^*$
	8,90% $p_{10} = 0,043^*$		9,80% $p_{10} < 0,001^*$		12,10% $p_{10} < 0,001^*$		$p_4 < 0,001^*$
	<b>82,1 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>27,3 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>64,5 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>11,5 <math>p_{11} = 0,035^*</math></b>	<b>46,4 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-2,8 <math>p_{11} = 0,855</math></b>	$p_5 < 0,001^*$
	<b>4,9±0,6</b>	<b>3,9±0,5</b>	<b>4,8±0,7</b>	<b>3,7±0,5</b>	<b>4,6±0,8</b>	<b>3,6±0,6</b>	$p_6 < 0,001^*$
	21,2% $p_8 < 0,001^*$		22,4% $p_8 < 0,001^*$		21,5% $p_8 < 0,001^*$		$p_7 < 0,001^*$
		25,1% $p_9 < 0,001^*$		23,2% $p_9 < 0,001^*$			$p_1 < 0,001^*$
	<b>75,0 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>37,9 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>72,5 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>33,9 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>64,9 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>29,5 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	
АТ III, %	<b>80,2±1,3</b>	<b>125,5±1,7</b>	<b>86,4±1,4</b>	<b>137,6±1,5</b>	<b>91,6±1,5</b>	<b>144,9±1,3</b>	$p_1 < 0,001^*$
	56,5% $p_8 < 0,001^*$		59,3% $p_8 < 0,001^*$		58,2% $p_8 < 0,001^*$		$p_2 < 0,001^*$
		31,2% $p_9 < 0,001^*$		33,4% $p_9 < 0,001^*$			$p_3 < 0,001^*$
	1,10% $p_{10} < 0,001^*$		2,50% $p_{10} < 0,001^*$		-1,00% $p_{10} < 0,001^*$		$p_4 < 0,001^*$
	<b>-24,2 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>18,6 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-18,4 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>30,0 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-13,4 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>37,0 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	$p_5 < 0,001^*$
	<b>83,1±1,3</b>	<b>129,1±1,4</b>	<b>90,3±1,4</b>	<b>141,5±1,5</b>	<b>96,0±1,3</b>	<b>152,8±1,5</b>	$p_6 < 0,001^*$
	55,4% $p_8 < 0,001^*$		56,8% $p_8 < 0,001^*$		59,2% $p_8 < 0,001^*$		$p_7 < 0,001^*$
		30,1% $p_9 < 0,001^*$		32,2% $p_9 < 0,001^*$			$p_1 < 0,001^*$
	<b>-21,5 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>22,1 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-14,7 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>33,8 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-9,3 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>44,4 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	

Продолжение таблицы 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
ФАК, %	<b>14,3±1,2</b>	<b>19,2±1,2</b>	<b>14,8±0,9</b>	<b>19,7±1,4</b>	<b>15,3±1,0</b>	<b>20,7±1,2</b>	$p_1 < 0,001^*$
	34,5% $p_8 < 0,001^*$		33,2% $p_8 < 0,001^*$		35,4% $p_8 < 0,001^*$		$p_2 < 0,001^*$
	23,2% $p_9 < 0,001^*$		22,4% $p_9 < 0,001^*$				$p_3 < 0,001^*$
	-8,70% $p_{10} = 0,001^*$		-10,00% $p_{10} = 0,008^*$		-20,00% $p_{10} < 0,001^*$		$p_4 < 0,001^*$
	<b>-18,3</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>9,9</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-15,6</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>12,4</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-12,8</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>18,1</b> $p_{11} < 0,001^*$	$p_5 < 0,001^*$
	<b>14,0±1,3</b>	<b>20,0±1,1</b>	<b>14,4±0,9</b>	<b>20,6±1,2</b>	<b>15,0±1,0</b>	<b>23,3±1,0</b>	$p_6 < 0,001^*$
	43,2% $p_8 < 0,001^*$		43,2% $p_8 < 0,001^*$		55,4% $p_8 < 0,001^*$		$p_7 < 0,001^*$
	28,1% $p_9 < 0,001^*$		27,5% $p_9 < 0,001^*$				$p_1 < 0,001^*$
	<b>-20,0</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>14,6</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-17,6</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>18,0</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-14,5</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>32,9</b> $p_{11} < 0,001^*$	
РФМК мг/100мл	<b>5,7±0,8</b>	<b>4,0±0,5</b>	<b>5,6±0,7</b>	<b>3,9±0,5</b>	<b>4,7±0,9</b>	<b>3,3±0,45</b>	$p_1 < 0,001^*$
	30,2% $p_8 < 0,001^*$		31,4% $p_8 < 0,001^*$		30,5% $p_8 < 0,001^*$		$p_2 < 0,001^*$
	41,1% $p_9 < 0,001^*$		23,2% $p_9 = 0,001^*$				$p_3 < 0,001^*$
	-14,00% $p_{10} < 0,001^*$		-13,70% $p_{10} < 0,001^*$		-10,80% $p_{10} < 0,001^*$		$p_4 < 0,001^*$
	<b>42,5</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-0,5</b> $p_{11} = 0,976$	<b>40,3</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-3,7</b> $p_{11} = 0,574$	<b>18,6</b> $p_{11} = 0,001^*$	<b>-17,6</b> $p_{11} < 0,001^*$	$p_5 < 0,001^*$
	<b>5,4±0,6</b>	<b>3,0±0,3</b>	<b>4,1±0,6</b>	<b>2,3±0,5</b>	<b>3,2±0,4</b>	<b>1,9±0,4</b>	$p_6 < 0,001^*$
	44,2% $p_8 < 0,001^*$		45,1% $p_8 < 0,001^*$		41,3% $p_8 < 0,001^*$		$p_7 < 0,001^*$
	37,1% $p_9 < 0,001^*$		39,1% $p_9 < 0,001^*$				$p_1 < 0,001^*$
	<b>35,0</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-24,7</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>3,3</b> $p_{11} = 0,789$	<b>-43,3</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-21,1</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-53,7</b> $p_{11} < 0,001^*$	

Продолжение таблицы 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
Тромбоциты × 10 <sup>9</sup> л <sup>-1</sup>	250,7±1,7	236,7±1,6	240,2±1,6	225,3±1,5	229,4±1,5	212,6±1,6	p <sub>1</sub> <0,001* p <sub>2</sub> <0,001* p <sub>3</sub> <0,001* p <sub>4</sub> <0,001* p <sub>5</sub> <0,001* p <sub>6</sub> <0,001* p <sub>7</sub> <0,001*
	5,6% p <sub>8</sub> <0,001*		6,2% p <sub>8</sub> <0,001*		7,3% p <sub>8</sub> <0,001*		
	1,5% p <sub>9</sub> <0,001*		1,8% p <sub>9</sub> <0,001*				
	-0,30% p <sub>10</sub> <0,001*		-0,90% p <sub>10</sub> <0,001*		-0,10% p <sub>10</sub> <0,001*		
	8,8 p <sub>11</sub> <0,001*	2,7 p <sub>11</sub> <0,001*	4,2 p <sub>11</sub> <0,001*	-2,2 p <sub>11</sub> <0,001*	-0,5 p <sub>11</sub> =0,021*	-7,8 p <sub>11</sub> <0,001*	
	245,2±1,0	230,7±1,6	234,4±1,3	217,8±1,5	220,2±1,6	203,9±1,3	
	5,9% p <sub>8</sub> <0,001*		7,1% p <sub>8</sub> <0,001*		7,4% p <sub>8</sub> <0,001*		
	1,6% p <sub>9</sub> <0,001*		1,1% p <sub>9</sub> <0,001*				
	6,4 p <sub>11</sub> <0,001*	0,1 p <sub>11</sub> =0,923	1,7 p <sub>11</sub> <0,001*	-5,5 p <sub>11</sub> <0,001*	-4,5 p <sub>11</sub> <0,001*	-11,5 p <sub>11</sub> <0,001*	
Агрегация тромбоцитов, %	105,6±1,5	72,7±1,5	96,7±1,5	67,2±1,5	89,8±1,6	61,5±1,6	p <sub>1</sub> <0,001* p <sub>2</sub> <0,001* p <sub>3</sub> <0,001* p <sub>4</sub> <0,001* p <sub>5</sub> <0,001* p <sub>6</sub> <0,001* p <sub>7</sub> <0,001*
	31,2% p <sub>8</sub> <0,001*		30,5% p <sub>8</sub> <0,001*		31,5% p <sub>8</sub> <0,001*		
	33,1% p <sub>9</sub> <0,001*		33,6% p <sub>9</sub> <0,001*				
	-10,00% p <sub>10</sub> <0,001*		-11,60% p <sub>10</sub> <0,001*		-9,90% p <sub>10</sub> <0,001**		
	45,9 p <sub>11</sub> <0,001*	0,3 p <sub>11</sub> =0,623	33,6 p <sub>11</sub> <0,001*	-7,2 p <sub>11</sub> <0,001*	24,0 p <sub>11</sub> <0,001*	-15,0 p <sub>11</sub> <0,001*	
	107,2±1,5	63,0±1,4	86,4±1,5	50,0±1,4	69,2±1,5	40,5±1,6	
	41,2% p <sub>8</sub> <0,001*		42,1% p <sub>8</sub> <0,001*		41,4% p <sub>8</sub> <0,001**		
	37,1% p <sub>9</sub> <0,001*		38,2% p <sub>9</sub> <0,001*				
	48,1 p <sub>11</sub> <0,001*	-12,9 p <sub>11</sub> <0,001*	19,4 p <sub>11</sub> <0,001*	-30,9 p <sub>11</sub> <0,001*	-4,5 p <sub>11</sub> <0,001*	-44,0 p <sub>11</sub> <0,001*	

Продолжение таблицы 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
Фактор Виллебранда	<b>107,2±1,6</b>	<b>101,4±1,5</b>	<b>102,8±1,4</b>	<b>96,5±1,6</b>	<b>97,6±1,6</b>	<b>92,6±1,6</b>	$p_1 < 0,001^*$
	5,4% $p_8 < 0,001^*$		6,2% $p_8 < 0,001^*$		5,1% $p_8 < 0,001^*$		$p_2 < 0,001^*$
		1,4% $p_9 < 0,001^*$		1,2% $p_9 < 0,001^*$			$p_3 < 0,001^*$
	-1,70% $p_{10} = 0,043^*$		-0,10% $p_{10} = 0,003^*$		2,60% $p_{10} < 0,001^*$		$p_4 = 0,003^*$
	<b>4,2 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-1,4 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-0,1 <math>p_{11} = 0,909</math></b>	<b>-6,3 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-5,1 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-10,0 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	$p_5 < 0,001^*$
	<b>108,4±1,5</b>	<b>100,7±1,7</b>	<b>102,0±1,3</b>	<b>95,6±1,5</b>	<b>96,6±1,4</b>	<b>94,2±1,4</b>	$p_6 < 0,001^*$
	7,1% $p_8 < 0,001^*$		6,3% $p_8 < 0,001^*$		2,5% $p_8 < 0,001^*$		$p_7 < 0,001^*$
		1,3% $p = 0,002^*$		1,1% $p_9 = 0,003^*$			$p_1 < 0,001^*$
	<b>5,3 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-2,1 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-0,9 <math>p_{11} = 0,011^*</math></b>	<b>-7,1 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-6,1 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-8,4 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	
Фактор VIII %	<b>109,1±1,5</b>	<b>103,3±1,3</b>	<b>104,8±1,5</b>	<b>98,6±1,4</b>	<b>99,8±1,4</b>	<b>94,7±1,5</b>	$p_1 < 0,001^*$
	5,3% $p_8 < 0,001^*$		5,9% $p_8 < 0,001^*$		5,1% $p_8 < 0,001^*$		$p_2 < 0,001^*$
		1,4% $p_9 < 0,001^*$		1,2% $p_9 = 0,022^*$			$p_3 < 0,001^*$
	-0,20% $p_{10} < 0,001^*$		0,60% $p_{10} < 0,001^*$		-0,40% $p_{10} = 0,001^*$		$p_4 < 0,001^*$
	<b>6,5 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>0,9 <math>p_{11} = 0,071</math></b>	<b>2,3 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-3,7 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-2,6 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-7,5 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	$p_5 < 0,001^*$
	<b>110,8±167</b>	<b>104,7±164</b>	<b>106,0±166</b>	<b>100,3±169</b>	<b>101,7±165</b>	<b>96,1±166</b>	$p_6 < 0,001^*$
	5,5% $p_8 < 0,001^*$		5,3% $p_8 < 0,001^*$		5,5% $p_8 < 0,001^*$		$p_7 < 0,001^*$
		1,2% $p_9 = 0,012^*$		1,3% $p_9 = 0,009^*$			$p_1 < 0,001^*$
	<b>8,2 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>2,3 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>3,5 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-2,0 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	<b>-0,7 <math>p_{11} = 0,283</math></b>	<b>-6,2 <math>p_{11} &lt; 0,001^*</math></b>	

Продолжение таблицы 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
Вязкость, мПа/сек	6,1±0,8	4,8±0,8	5,8±0,8	4,5±0,8	5,4±0,7	4,2±0,8	$p_1 < 0,001^*$
	21,2% $p_8 < 0,001^*$		22,5% $p_8 < 0,001^*$		21,9% $p_8 < 0,001^*$		$p_2 < 0,001^*$
		19,8% $p_9 < 0,001^*$		21,0% $p_9 < 0,001^*$			$p_3 = 0,014^*$
	-12,20% $p_{10} = 0,003^*$		-10,00% $p_{10} < 0,001^*$		-9,50% $p_{10} < 0,001^*$		$p_4 < 0,001^*$
	38,6 $p_{11} < 0,001^*$	9,2 $p_{11} = 0,111$	30,9 $p_{11} < 0,001^*$	1,4 $p_{11} = 0,820$	22,7 $p_{11} < 0,001^*$	-4,1 $p_{11} = 0,722$	$p_5 < 0,001^*$
	6,5±0,9	4,3±0,8	5,6±0,8	3,8±0,4	4,9±0,9	3,4±0,7	$p_6 < 0,001^*$
	33,4% $p_8 < 0,001^*$		32,5% $p_8 < 0,001^*$		31,4% $p_8 < 0,001^*$		$p_7 < 0,001^*$
		29,2% $p_9 < 0,001^*$		30,2% $p_9 < 0,001^*$			$p_1 < 0,001^*$
	47,7 $p_{11} < 0,001^*$	-1,6 $p_{11} = 0,917$	27,1 $p_{11} < 0,001^*$	-14,2 $p_{11} = 0,005^*$	11,7 $p_{11} = 0,036^*$	-23,4 $p_{11} < 0,001^*$	
1 группа n=45				2 группа n=45			

**Примечание:** \* - различия показателей статистически значимы ( $p \leq 0,05$ );  $p_1$  – значимость многомерного критерия (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями  $p_8$ -  $p_9$ );  $p_2$  – значимость между группами 1 сеанс до (однофакторный критерий ANOVA);  $p_3$  – значимость между группами 1 сеанс после (однофакторный критерий ANOVA);  $p_4$  – значимость между группами 2 сеанс до (однофакторный критерий ANOVA);  $p_5$  – значимость между группами 2 сеанс после (однофакторный критерий ANOVA);  $p_6$  – значимость между группами 3 сеанс до (однофакторный критерий ANOVA);  $p_7$  – значимость между группами 3 сеанс после (однофакторный критерий ANOVA);  $p_8$  - значимость различий до и после одного сеанса (выделено курсивом),  $p_9$  - значимость различий после предыдущего и до следующего сеанса (выделено курсивом),  $p_{10}$  - значимость различий после сеанса между 1 и 2 группами (выделено курсивом, t-критерием Стьюдента),  $p_{11}$  - значимость различий по отношению к контрольной группе (выделено жирным, однофакторный критерий ANOVA); 2,4,6 – до процедуры, 3,5,7 – после процедуры

При сравнительном анализе данных между двумя методами и сеансами лечения отмечена незначительная разница: так, по показателю ВСК по Ли-Уайту после первого сеанса разница составляла 10,1% ( $p < 0,001$ ), второго – 2,4% ( $p < 0,001$ ), третьего - 2,2% ( $p < 0,001$ ), АЧТВ – 4,2% ( $p = 1,000$ ), 1,9% ( $p = 0,641$ ), 7,1% ( $p < 0,001$ ) и МНО – 7,3% ( $p = 0,962$ ), 38,8% ( $p = 0,014$ ), 33,9% ( $p = 0,003$ ) соответственно.

Анализ протромбинового времени у больных после первого сеанса ВМПФ показал достоверное удлинение на 134,1% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе больше на 113,8% ( $p < 0,001$ ). Ко второму сеансу, который проходил через пять дней, протромбиновое время уменьшилось на 51,2% ( $p < 0,001$ ) и составило  $15,7 \pm 1,7$  секунд. После проведения сеанса, во время которого была произведена инфузия аутоплазмы, заготовленной из эксфузированной во время первого сеанса плазмы, протромбиновое время удлинилось на 112,3% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе больше на 121,5% ( $p < 0,001$ ). К третьему сеансу, который проходил еще через пять дней, протромбиновое время укоротилось на 52,3% ( $p < 0,001$ ) и составляло  $15,8 \pm 1,9$  секунд. После сеанса, во время которого инфузироваана аутоплазма, этот показатель удлинился на 109,8% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе больше на 121,7% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.3).

Во второй группе, пациентам которой проводили ККПФ, после первого сеанса наблюдается достоверное удлинение протромбинового времени на 150,6% ( $p < 0,001$ ). Ко второму сеансу, наоборот, имелось его укорочение до  $16,1 \pm 2,0$  секунд, что на 51,2% меньше, чем после первого сеанса ( $p < 0,001$ ). После второго сеанса протромбиновое время удлинилось на 113,4% ( $p < 0,001$ ), при этом по отношению к контрольной группе оставалось больше на 129,7% ( $p < 0,001$ ). Через 5 дней после сеанса, перед процедурой были взяты пробы для анализа и выявлено, что протромбиновое время составило  $16,1 \pm 1,9$  секунд, что по отношению к показателям после второго сеанса ниже на 53,2% ( $p < 0,001$ ). После последнего сеанса протромбиновое время

достоверно удлинилось на 107,5% ( $p < 0,001$ ), что по отношению контрольной группы больше на 123,0% ( $p < 0,001$ ).

При сравнительном анализе данных после сеансов между двумя методами лечения выявлена разница по протромбиновому времени: после первого сеанса разница составляла 16,5% ( $p = 0,006$ ), второго – 1,1% ( $p = 0,010$ ), третьего 2,3% ( $p = 0,556$ ).

Исследование содержания фибриногена у больных после первого сеанса в первой группе показало его достоверное снижение на 30,1% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе больше на 27,3% ( $p < 0,001$ ). Ко второму сеансу, который проходил через пять дней, уровень фибриногена увеличился на 29,2% ( $p < 0,001$ ) и составил  $4,6 \pm 0,86$  г/л. После проведения сеанса, во время которого была проведена инфузия аутоплазмы, заготовленной из эксфузированной во время первого сеанса плазмы, концентрация фибриногена увеличилась на 32,2% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе больше на 64,5% ( $p < 0,001$ ). К третьему сеансу, еще через пять дней, показатель увеличился на 31,3% ( $p < 0,001$ ) и составлял  $4,1 \pm 0,64$  г/л. После сеанса, во время которого была проведена инфузия аутоплазмы, он снизился на 33,6% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе меньше на 2,8% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.3).

Во второй группе пациентов, которым проводили ККПФ, после первого сеанса отмечается достоверное снижение фибриногена на 21,2% ( $p < 0,001$ ). Ко второму сеансу, наоборот, имелось его увеличение до  $4,8 \pm 0,7$  г/л, что на 25,1% больше, чем после первого сеанса ( $p < 0,001$ ). После второго сеанса уровень фибриноген снизился на 22,4% ( $p < 0,001$ ), при этом по отношению к контрольной группе оставался повышенным на 33,9% ( $p < 0,001$ ). Через 5 дней после сеанса, перед процедурой, были взяты пробы для анализа и получены следующие данные: уровень фибриногена составил  $4,6 \pm 0,8$  г/л, что по отношению к показателям после второго сеанса ниже на 23,2% ( $p < 0,001$ ). После последнего сеанса показатель достоверно снизился на

21,5% ( $p < 0,001$ ), что по отношению контрольной группе больше на 29,5% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.3).

При сравнительном анализе данных между двумя методами лечения после сеансов экстракорпоральной коррекции выявлена достоверно значимая разница по содержанию фибриногена. Так, после первого сеанса она составила 8,9% ( $p = 0,043$ ), второго – 9,8% ( $p < 0,001$ ), третьего 12,1% ( $p < 0,001$ ).

Исследование концентраций АТ III и ФАК у больных первой группы после первого сеанса ВМПФ показало их достоверное увеличение. Так, АТ III после первого сеанса увеличился на 56,5% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе больше на 18,6% ( $p < 0,001$ ), ФАК – на 34,5% ( $p < 0,001$ ), к контрольной группе больше на 9,9% ( $p < 0,001$ ). Ко второму сеансу, который проходил через пять дней, уровень АТ III снизился на 31,2% ( $p < 0,001$ ), ФАК – на 30,1% ( $p < 0,001$ ), что составляло  $86,4 \pm 1,4\%$  и  $14,8 \pm 0,9\%$  соответственно. После проведения сеанса, во время которого была выполнена инфузия аутоплазмы, заготовленной на первом сеансе из эксфузированной плазмы, содержание АТ III увеличилось на 59,3% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе больше на 30,0% ( $p < 0,001$ ), ФАК - на 33,2% ( $p < 0,001$ ), к контролю - на 12,4% ( $p < 0,001$ ). К третьему сеансу, который проходил еще через пять дней, уровни АТ III и ФАК снизились на 33,4% ( $p < 0,001$ ) и на 22,4% ( $p < 0,001$ ), составляя  $91,6 \pm 1,5\%$  и  $15,3 \pm 1,0\%$  соответственно. После сеанса, во время которого была инфузирвана аутоплазма, концентрация АТ III увеличилась на 58,2% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе больше на 37,0% ( $p < 0,001$ ), ФАК - на 35,4% ( $p < 0,001$ ), к контролю на 18,1% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.3).

Анализ данных второй группы, которым проводили ККПФ, после первого сеанса показал достоверное увеличение содержания АТ III на 55,4% ( $p < 0,001$ ), ФАК - на 43,2% ( $p < 0,001$ ). Ко второму сеансу наблюдалось снижение этих показателей, так, АТ III составлял  $90,3 \pm 1,4\%$ , что на 30,1% меньше, чем после первого сеанса ( $p < 0,001$ ), ФАК -  $14,4 \pm 0,9\%$ , что на 28,1% меньше, чем после первого сеанса ( $p < 0,001$ ). После второго сеанса уровень

АТ III достоверно увеличился на 56,8% ( $p < 0,001$ ), ФАК – на 43,2% ( $p < 0,001$ ). Через 5 дней после сеанса, перед процедурой, были взяты анализы и получены следующие результаты: уровни АТ III  $96,0 \pm 1,3\%$ , ФАК  $15,0 \pm 1,0\%$ , что по отношению к показателям после второго сеанса ниже на 32,2% ( $p < 0,001$ ) и 27,5% ( $p < 0,001$ ) соответственно. После последнего сеанса содержание АТ III достоверно увеличилось на 59,2% ( $p < 0,001$ ), ФАК - на 55,4% ( $p < 0,001$ ), что по отношению контрольной группе больше на 44,4% ( $p < 0,001$ ) и 32,9% ( $p < 0,001$ ) соответственно (таблица 4.3).

При сравнительном анализе двух методов лечения данных после сеансов выявлена значимая разница исследуемых показателей. Так, по уровню АТ III после первого сеанса разница составляла 1,1% ( $p < 0,001$ ), второго – 2,5% ( $p < 0,001$ ), третьего 1,0% ( $p < 0,001$ ), ФАК – 8,7% ( $p = 0,001$ ), 10,0% ( $p = 0,008$ ), 20,0% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Анализ РФМК у больных после первого сеанса ВМПФ показал их достоверное снижение на 30,2% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе меньше на 0,5% ( $p = 0,976$ ). Ко второму сеансу, который проходил через пять дней, содержание РФМК увеличилось на 41,1% ( $p < 0,001$ ) и составило  $5,6 \pm 0,7$  мг/100мл. После проведения сеанса, во время которого была проведена инфузия аутоплазмы, заготовленной из эксфузированной плазмы на первом сеансе, уровень РФМК снизился на 31,4% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе меньше на 3,7% ( $p = 0,547$ ). К третьему сеансу, который проходил еще через пять дней, содержание РФМК увеличилось на 23,2% ( $p = 0,001$ ) и составило  $4,7 \pm 0,9$  мг/100мл. После сеанса, во время которого также проведена инфузия аутоплазмы, этот показатель снизился на 30,5% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе меньше на 17,6% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.3).

Анализ показателей второй группы исследуемых показал, что после первого сеанса наблюдается достоверное снижение РФМК на 44,2% ( $p < 0,001$ ). Ко второму сеансу его концентрация нарастает до  $4,1 \pm 0,6$  мг/100 мл, что на 37,1% меньше, чем после первого сеанса ( $p < 0,001$ ). После второго

сеанса содержание РФМК снизилось на 45,1% ( $p < 0,001$ ), при этом по отношению к контрольной группе это снижение составляет 43,3% ( $p < 0,001$ ). Через 5 дней после второго сеанса содержание РФМК составило  $3,2 \pm 0,4$  мг/100 мл, что по отношению к показателям после второго сеанса выше на 39,1% ( $p < 0,001$ ). После последнего сеанса РФМК достоверно снижены на 41,3% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе меньше на 53,7% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.3).

При сравнительном межгрупповом анализе данных после различных методов лечения выявлено, что разница РФМК является статистически значимой и после первого сеанса составляла 14,5%, второго – 13,7%, третьего - 10,8% ( $p < 0,001$ ).

Анализ содержания тромбоцитов и их агрегации у пациентов первой группы после первого сеанса ВМПФ показал их снижение. Так, количество тромбоцитов после первого сеанса снизилось на 5,6% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе больше на 2,7% ( $p < 0,001$ ), агрегация тромбоцитов – на 31,2% ( $p < 0,001$ ), к контрольной группе это больше на 0,3% ( $p = 0,623$ ) (таблица 4.3). Ко второму сеансу, который проходил через пять дней, количество тромбоцитов увеличилось на 1,5% ( $p < 0,001$ ), агрегация тромбоцитов – на 33,1% ( $p < 0,001$ ), что составило  $240,2 \pm 1,6 \times 10^9/\text{л}^{-1}$  и  $96,7 \pm 1,5\%$  соответственно. После проведения сеанса, во время которого была инфузирвана заготовленная во время первого сеанса аутоплазма, количество тромбоцитов снизилось на 6,2% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе меньше на 2,2% ( $p < 0,001$ ), агрегация тромбоцитов снизилась на 30,5% ( $p < 0,001$ ), к контролю меньше на 7,2% ( $p < 0,001$ ). К третьему сеансу количество тромбоцитов увеличилось на 1,8% ( $p < 0,001$ ), агрегация тромбоцитов – на 33,6% ( $p < 0,001$ ), составляя  $229,4 \pm 1,5 \times 10^9/\text{л}^{-1}$  и  $89,8 \pm 1,6\%$  соответственно. После сеанса количество тромбоцитов снизилось на 7,3% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе меньше на 7,8% ( $p < 0,001$ ), агрегация тромбоцитов - на 31,5% ( $p < 0,001$ ), к контролю это меньше на 15,0% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.3).

Анализом показателей во второй группе, которым проводили ККПФ, после первого сеанса выявлено снижение количества тромбоцитов на 5,9% ( $p < 0,001$ ), агрегации тромбоцитов - на 31,2% ( $p < 0,001$ ). Ко второму сеансу наблюдалось дальнейшее снижение показателей. Так, количество тромбоцитов составляло  $234,4 \pm 1,3 \times 10^9/\text{л}^{-1}$ , что на 1,6% больше, чем после первого сеанса ( $p < 0,001$ ), агрегация тромбоцитов  $86,4 \pm 1,5 \times 10^9/\text{л}^{-1}$ , что на 37,1% больше, по сравнению с показателями после первого сеанса ( $p < 0,001$ ). После второго сеанса количество тромбоцитов снизилось еще на 30,5% ( $p < 0,001$ ), агрегация тромбоцитов – на 42,1% ( $p < 0,001$ ). К третьему сеансу количество тромбоцитов составило  $220,2 \pm 1,6 \times 10^9/\text{л}^{-1}$ , агрегация тромбоцитов -  $69,2 \pm 1,5\%$ , что по отношению к показателям после второго сеанса выше на 1,1% ( $p < 0,001$ ) и на 38,2% ( $p < 0,001$ ) соответственно. После последнего сеанса число тромбоцитов достоверно снизилось на 7,4% ( $p < 0,001$ ), агрегация тромбоцитов - на 41,4% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе меньше на 11,5% ( $p < 0,001$ ) и 44,0% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

При анализе данных после сеансов между двумя методами лечения выявлена достоверно значимая разница: по количеству тромбоцитов после первого сеанса она составила 0,3%, второго – 0,9%, третьего - 0,1%, по агрегации тромбоцитов – 10,0%, 11,6%, 9,9% соответственно ( $p < 0,001$ ).

При исследовании фактора Виллебранда у больных после первого сеанса в первой группе отмечено его достоверное снижение на 5,4% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе меньше на 1,4% ( $p < 0,001$ ). Ко второму сеансу через пять дней этот показатель увеличился на 1,4% ( $p < 0,001$ ) и составил  $102,8 \pm 1,4$ . После проведения сеанса, во время которого была проведена инфузия аутоплазмы, заготовленной из ранее эксфузированной плазмы, фактор Виллебранда снизился на 6,2% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе меньше на 6,3% ( $p < 0,001$ ). К третьему сеансу, еще через пять дней, фактор Виллебранда увеличился на 1,2% ( $p < 0,001$ ) и составил  $97,6 \pm 1,6$ . После очередного сеанса, во время

которого была проведена инфузия аутоплазмой, этот показатель снизился на 5,1% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе меньше на 10,0% ( $p < 0,001$ ).

Во второй группе пациентов, которым проводили ККПФ, после первого сеанса также наблюдалось снижение фактора Виллебранда на 7,1% ( $p < 0,001$ ), ко второму сеансу - его увеличение до  $102,0 \pm 1,3$  г/л, что на 1,3% больше, чем после первого сеанса ( $p = 0,002$ ). После второго сеанса фактор Виллебранда вновь снизился на 6,3% ( $p < 0,001$ ), оставаясь при этом по отношению к контрольной группе сниженным на 7,1% ( $p < 0,001$ ). К третьему сеансу он составлял  $96,6 \pm 1,4$ , что по отношению к показателям после второго сеанса выше на 1,1% ( $p = 0,003$ ). После последнего сеанса фактор Виллебранда снизился на 2,5% ( $p < 0,001$ ), по отношению к контрольной группе это меньше на 8,4% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.3).

При анализе данных после сеансов между двумя методами лечения выявлена достоверно значимая разница по фактору Вилебранда: после первого сеанса - 1,7% ( $p = 0,043$ ), второго - 0,1% ( $p = 0,003$ ), третьего - 2,6% ( $p < 0,001$ ).

Анализ фактора VIII у больных после первого сеанса ВМПФ с КППГ в первой группе показал его снижение на 5,3% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе больше на 0,9% ( $p = 0,071$ ). Ко второму сеансу, который проходил через пять дней, содержание фактора VIII увеличилось на 1,4% ( $p < 0,001$ ) и составило  $104,8 \pm 1,5$ . После проведения сеанса, во время которого была проведена инфузия аутоплазмой, заготовленной из ранее эксфузированной плазмы, уровень фактора VIII снизился на 5,9% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе меньше на 3,7% ( $p < 0,001$ ). К третьему сеансу, который проходил еще через пять дней, уровень фактора VIII увеличился на 1,2% ( $p = 0,022$ ) и составил  $99,8 \pm 1,4$ . После сеанса, во время которого была проведена инфузия аутоплазмы, этот показатель снизился на 5,1% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе меньше на 7,5% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.3).

Во второй группе пациентов, которым проводили ККПФ, после первого сеанса наблюдается снижение фактора VIII на 5,5% ( $p < 0,001$ ). Ко второму сеансу – его увеличение до  $106,0 \pm 1,6$ , что на 1,2% больше, чем после первого сеанса ( $p = 0,012$ ). После второго сеанса фактор VIII снизился на 5,3% ( $p < 0,001$ ), при этом по отношению к контрольной группе оставался также сниженным на 2,0% ( $p < 0,001$ ). К третьему сеансу фактор уровня VIII составлял  $101,7 \pm 1,5$ , что по отношению к показателям после второго сеанса выше на 1,3% ( $p = 0,009$ ). После последнего сеанса показатель снизился на 5,5% ( $p < 0,001$ ), по отношению контрольной группе это меньше на 6,2% ( $p < 0,001$ ).

При сопоставлении данных между двумя методами лечения выявлена достоверная разница по фактору VIII: так, после первого сеанса разница составляла 0,2 ( $p < 0,001$ ), второго – 0,6% ( $p < 0,001$ ), третьего - 0,4% ( $p = 0,001$ ).

Результаты исследования вязкости у больных после первого сеанса ВМПФ с КППГ в первой группе показали её достоверное снижение на 9,3% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе больше на 9,2% ( $p = 0,111$ ). Ко второму сеансу, который проходил через пять дней, вязкость увеличилась на 19,8% ( $p < 0,001$ ) и составила  $5,8 \pm 0,8$  мПа/сек. После проведения сеанса, во время которого проведена инфузия эксфузированной ранее аутоплазмы, вязкость снизилась на 22,5% ( $p < 0,001$ ), оставаясь по отношению к контрольной группе больше на 1,4% ( $p = 0,820$ ). К третьему сеансу, который проходил еще через пять дней, вязкость повысилась на 21,9% ( $p < 0,001$ ) и составила  $5,4 \pm 0,7$  мПа/сек. После сеанса, во время которого была проведена инфузия аутоплазмы, этот показатель снизился на 21,9% ( $p < 0,001$ ), однако, по отношению к контрольной группе, это меньше на 4,1% ( $p = 0,722$ ).

Во второй группе пациентов, которым проводили ККПФ, после первого сеанса наблюдается снижение вязкости на 33,4% ( $p < 0,001$ ). Ко второму сеансу – её увеличение до  $5,6 \pm 0,8$  мПа/сек, что на 29,2% больше, чем после первого сеанса ( $p < 0,001$ ). После второго сеанса вязкость снизилась

на 32,5% ( $p < 0,001$ ), оставаясь по отношению к контрольной группе сниженной на 14,2% ( $p = 0,005$ ). К третьему сеансу вязкость составляла  $4,9 \pm 0,9$  мПа/сек, что по отношению к показателям после второго сеанса выше на 30,2% ( $p < 0,001$ ). После последнего сеанса показатель вновь снизился на 31,4% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе меньше на 23,4% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.3). При анализе данных между двумя методами лечения выявлена достоверная разница показателей вязкости: так, после первого сеанса она составила 12,2 ( $p = 0,003$ ), второго – 10,0% ( $p < 0,001$ ), третьего – 9,5% ( $p < 0,001$ ). Анализ результатов исследований Hb и Ht, характеризующих реологию крови, у пациентов первой группы после первого сеанса ВМПФ показал их снижение. Так, количество Hb после первого сеанса снизилось на 11,4% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе больше на 6,2% ( $p < 0,001$ ), Ht – на 11,2% ( $p < 0,001$ ), к контрольной группе сохраняясь повышенным на 6,4% ( $p < 0,001$ ). Ко второму сеансу, который проходил через пять дней, уровень Hb повысился на 3,2% ( $p < 0,001$ ), Ht – на 1,2% ( $p < 0,001$ ), составляя  $148,5 \pm 1,4$  г/л и  $49,6 \pm 1,9\%$  соответственно (таблица 4.4). После проведения сеанса, во время которого была проведена инфузия аутоплазмы, заготовленной из эксфузированной плазмы на первом сеансе, количество Hb снизилось на 15,1% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе меньше на 7,0% ( $p < 0,001$ ), Ht снизился на 13,2% ( $p < 0,001$ ), к контролю это меньше на 4,8% ( $p = 0,004$ ). К третьему сеансу количество Hb увеличилось на 4,2% ( $p < 0,001$ ), Ht – на 3,9% ( $p < 0,001$ ), что составило  $131,4 \pm 1,5$  г/л и  $44,7 \pm 1,5\%$  соответственно. После очередного сеанса количество Hb снизилось на 7,9% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе меньше на 10,7% ( $p < 0,001$ ), Ht – на 8,3% ( $p < 0,001$ ), к контролю это меньше на 10,6% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.4). Анализ результатов исследований количественных показателей Hb и Ht во второй группе, которым проводили ККПФ, после первого сеанса показал снижение количества Hb на 10,5% ( $p < 0,001$ ), Ht – на 11,1% ( $p < 0,001$ ). Ко второму сеансу наблюдалось дальнейшее снижение исследуемых показателей: так, количество Hb

составило  $149,7 \pm 2,5$  г/л, что на 1,2% больше, чем после первого сеанса ( $p=0,001$ ), Ht -  $49,6 \pm 1,9\%$ , что на 1,1% больше, по сравнению с показателями после первого сеанса ( $p=0,995$ ). После второго сеанса количество Hb снизилось на 10,3% ( $p<0,001$ ), Ht – на 11,2% ( $p<0,001$ ) (таблица 4.4). К третьему сеансу содержание Hb составило  $135,8 \pm 1,4$  г/л, Ht -  $44,5 \pm 1,7\%$ , что по отношению к показателям после второго сеанса выше на 1,1% ( $p<0,001$ ) и 1,3% ( $p=0,561$ ) соответственно. После последнего сеанса Hb достоверно снизился на 3,2% ( $p<0,001$ ), Ht - на 9,4% ( $p<0,001$ ), что по отношению контрольной группы меньше на 3,0% ( $p<0,001$ ) и 10,6% ( $p<0,001$ ) соответственно (таблица 4.4). При анализе данных после сеансов между двумя методами лечения выявлена достоверная разница: по количеству Hb после первого сеанса разница составила 0,9% ( $p<0,001$ ), второго – 4,8% ( $p<0,001$ ), третьего 4,7% ( $p<0,001$ ), Ht – 0,1% ( $p=0,012$ ), 2,0% ( $p=0,001$ ), 1,1% ( $p=0,054$ ) соответственно. Анализ содержания общего белка, альбумина и глобулинов у больных после первого сеанса ВМПФ показал их достоверное снижение. Так, уровень общего белка после первого сеанса снизился на 10,1% ( $p<0,001$ ), что по отношению к контрольной группе больше на 3,6% ( $p<0,001$ ), альбумина – на 12,1% ( $p<0,001$ ), к контрольной группе это меньше на 22,7% ( $p<0,001$ ), а содержание глобулинов уменьшилось на 20,4% ( $p<0,001$ ), к контрольной группе меньше на 0,8% ( $p=0,795$ ) (таблица 4.4). Ко второму сеансу, который проходил через пять дней, концентрация общего белка увеличилась на 2,4% ( $p<0,001$ ), альбумина – на 10,5% ( $p<0,001$ ), глобулинов – на 18,5% ( $p<0,001$ ) и составляли  $69,4 \pm 2,2$  г/л,  $35,3 \pm 1,5$  г/л и  $33,4 \pm 1,3$  соответственно. После проведения сеанса, во время которого была проведена инфузия аутоплазмы, заготовленной из эксфузированной на первом сеансе плазмы, количество общего белка снизилось на 8,5% ( $p<0,001$ ), что по отношению к контрольной группе меньше на 2,9% ( $p<0,001$ ), альбумина - на 11,3% ( $p<0,001$ ), к контролю это меньше на 24,3% ( $p<0,001$ ), и глобулинов – на 21,2% ( $p<0,001$ ), к контролю меньше на 7,4% ( $p<0,001$ ).

Таблица 4.4. - Сравнительный анализ показателей реологии до и после проведения ВМПФ с КППГ и ККПФ

Показатель	1-й сеанс		2-й сеанс		3-й сеанс		p
	На начало сеанса	После сеанса	На начало сеанса	После сеанса	На начало сеанса	После сеанса	
1	2	3	4	5	6	7	8
Нв, г/л	162,4±1,5	143,9±1,2	148,5±1,4	126,1±1,6	131,4±1,5	121,0±1,5	$p_1 < 0,001^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$ $p_4 < 0,001^*$ $p_5 < 0,001^*$ $p_6 < 0,001^*$ $p_7 < 0,001^*$
	11,4% $p_8 < 0,001^*$		15,1% $p_8 < 0,001^*$		7,9% $p_8 < 0,001^*$		
	3,2% $p_9 < 0,001^*$		4,2% $p_9 < 0,001^*$				
	0,90% $p_{10} < 0,001^*$		4,80% $p_{10} < 0,001^*$		4,70% $p_{10} < 0,001^*$		
	19,9 $p_{11} < 0,001^*$	6,2 $p_{11} < 0,001^*$	9,6 $p_{11} < 0,001^*$	-7,0 $p_{11} < 0,001^*$	-3,1 $p_{11} < 0,001^*$	-10,7 $p_{11} < 0,001^*$	
	165,3±1,5	147,9±1,4	149,7±2,5	134,3±1,4	135,8±1,4	131,4±1,5	
	10,5% $p_8 < 0,001^*$		10,3% $p_8 < 0,001^*$		3,2% $p_8 < 0,001^*$		
	1,2% $p_9 = 0,001^*$		1,1% $p_9 < 0,001^*$				
	22,0 $p_{11} < 0,001^*$	9,2 $p_{11} < 0,001^*$	10,5 $p_{11} < 0,001^*$	-0,9 $p_{11} = 0,004^*$	0,2 $p_{11} = 0,642$	-3,0 $p_{11} < 0,001^*$	
	Нт, %	54,1±1,4	48,1±1,4	49,6±1,9	43,0±1,5	44,7±1,5	
11,2% $p_8 < 0,001^*$		13,2% $p_8 < 0,001^*$		8,3% $p_8 < 0,001^*$			
3,1% $p_9 = 0,004^*$		3,9% $p_9 < 0,001^*$					
0,10% $p_{10} = 0,012^*$		2,00% $p_{10} = 0,001^*$		-1,10% $p_{10} = 0,054$			
19,9 $p_{11} < 0,001^*$		6,4 $p_{11} < 0,001^*$	9,7 $p_{11} < 0,001^*$	-4,8 $p_{11} = 0,004^*$	-1,0	-9,3 $p_{11} < 0,001^*$	
55,1±1,5		49,0±2,0	49,5±1,9	44,0±1,4	44,5±1,7	40,4±1,8	
11,1% $p_8 < 0,001^*$		11,2% $p_8 < 0,001^*$		9,4% $p_8 < 0,001^*$			
1,1% $p_9 = 0,995$		1,3% $p_9 = 0,561$					
22,0 $p_{11} < 0,001^*$		8,5 $p_{11} < 0,001^*$	9,6 $p_{11} < 0,001^*$	-2,6 $p_{11} < 0,001^*$	-1,4	-10,6 $p_{11} < 0,001^*$	

Продолжение таблицы 4.4

1	2	3	4	5	6	7	8
Общий белок, г/л	<b>75,4±1,5</b>	<b>67,8±1,4</b>	<b>69,4±2,2</b>	<b>63,5±1,2</b>	<b>64,9±1,6</b>	<b>62,1±1,4</b>	$p_1 < 0,001^*$
	10,1% $p_8 < 0,001^*$		8,5% $p_8 < 0,001^*$		4,3% $p_8 < 0,001^*$		$p_2 < 0,001^*$
	2,4% $p_9 = 0,005^*$			2,2% $p_9 < 0,001^*$			$p_3 < 0,001^*$
	0,00% $p_{10} < 0,001^*$		-0,60% $p_{10} = 0,013^*$		-3,20% $p_{10} < 0,001^*$		$p_4 < 0,001^*$
	<b>15,3</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>3,6</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>6,1</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-2,9</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-0,8</b>	<b>-5,0</b> $p_{11} < 0,001^*$	$p_5 < 0,001^*$
	<b>77,6±1,4</b>	<b>69,8±2,5</b>	<b>70,7±1,7</b>	<b>64,2±1,6</b>	<b>64,9±1,6</b>	<b>60,1±2,0</b>	$p_6 = 0,378$
	10,1% $p_8 < 0,001^*$		9,1% $p_8 < 0,001^*$		7,5% $p_8 < 0,001^*$		$p_7 < 0,001^*$
	1,3% $p_9 = 0,472$			1,1% $p_9 = 0,726$			$p_1 < 0,001^*$
	<b>18,7</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>6,7</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>8,1</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-1,8</b> $p_{11} = 0,011^*$	<b>-0,7</b>	<b>-8,1</b> $p_{11} < 0,001^*$	
Альбумин, г/л	<b>36,3±1,7</b>	<b>31,9±1,5</b>	<b>35,3±1,5</b>	<b>31,3±1,5</b>	<b>35,1±1,5</b>	<b>31,4±1,7</b>	$p_1 < 0,001^*$
	12,1% $p_8 < 0,001^*$		11,3% $p_8 < 0,001^*$		10,4% $p_8 < 0,001^*$		$p_2 < 0,001^*$
	10,5% $p_9 < 0,001^*$			12,1% $p_9 < 0,001^*$			$p_3 < 0,001^*$
	1,70% $p_{10} = 0,241$		0,50% $p_{10} = 0,062$		-0,50% $p_{10} = 0,800$		$p_4 < 0,001^*$
	<b>-12,1</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-22,7</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-14,6</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-24,3</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-15,1</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-23,9</b> $p_{11} < 0,001^*$	$p_5 < 0,001^*$
	<b>35,1±1,6</b>	<b>31,4±1,8</b>	<b>34,4±1,4</b>	<b>30,7±1,7</b>	<b>33,7±1,1</b>	<b>30,0±1,6</b>	$p_6 < 0,001^*$
	10,4% $p_8 < 0,001^*$		10,8% $p_8 < 0,001^*$		10,9% $p_8 < 0,001^*$		$p_7 < 0,001^*$
	9,4% $p_9 < 0,001^*$			9,8% $p_9 < 0,001^*$			$p_1 < 0,001^*$
	<b>-15,0</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-23,9</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-16,7</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-25,7</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-18,4</b> $p_{11} < 0,001^*$	<b>-27,3</b> $p_{11} < 0,001^*$	

Продолжение таблицы 4.4

1	2	3	4	5	6	7	8
Глобулины, г/л	35,4±1,6	28,2±1,4	33,4±1,3	26,3±1,6	31,7±1,9	24,3±1,4	$p_1 < 0,001^*$
	20,4% $p_8 < 0,001^*$		21,2% $p_8 < 0,001^*$		23,4% $p_8 < 0,001^*$		$p_2 < 0,001^*$
	18,5% $p_9 < 0,001^*$			20,4% $p_9 < 0,001^*$			$p_3 < 0,001^*$
	-11,70% $p_{10} < 0,001^*$		-9,00% $p_{10} < 0,001^*$		2,10% $p_{10} < 0,001^*$		$p_4 < 0,001^*$
	24,6 $p_{11} < 0,001^*$	-0,8 $p_{11} = 0,795$	17,6 $p_{11} < 0,001^*$	-7,4 $p_{11} < 0,001^*$	11,5 $p_{11} < 0,001^*$	-14,6 $p_{11} < 0,001^*$	$p_5 < 0,001^*$
	37,2±1,6	25,3±1,5	32,5±1,5	22,7±1,4	29,3±1,6	23,1±1,2	$p_6 < 0,001^*$
	32,1% $p_8 < 0,001^*$		30,2% $p_8 < 0,001^*$		21,3% $p_8 < 0,001^*$		$p_7 < 0,001^*$
	28,5% $p_9 < 0,001^*$			29,4% $p_9 < 0,001^*$			$p_1 < 0,001^*$
	31,0 $p_{11} < 0,001^*$	-11,1 $p_{11} < 0,001^*$	14,3 $p_{11} < 0,001^*$	-20,2 $p_{11} < 0,001^*$	3,2 $p_{11} = 0,138$	-18,8 $p_{11} < 0,001^*$	
1 группа n=45				2 группа n=45			

**Примечание:** \* - различия показателей статистически значимы ( $p \leq 0,05$ );  $p_1$  – значимость многомерного критерия (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями  $p_8$ -  $p_9$ );  $p_2$  – значимость между группами 1 сеанс до (однофакторный критерий ANOVA);  $p_3$  – значимость между группами 1 сеанс после (однофакторный критерий ANOVA);  $p_4$  – значимость между группами 2 сеанс до (однофакторный критерий ANOVA);  $p_5$  – значимость между группами 2 сеанс после (однофакторный критерий ANOVA);  $p_6$  – значимость между группами 3 сеанс до (однофакторный критерий ANOVA);  $p_7$  – значимость между группами 3 сеанс после (однофакторный критерий ANOVA);  $p_8$  - значимость различий до и после одного сеанса (выделено курсивом),  $p_9$  - значимость различий после предыдущего и до следующего сеанса (выделено курсивом),  $p_{10}$  - значимость различий после сеанса между 1 и 2 группами (выделено курсивом, t-критерием Стьюдента),  $p_{11}$  - значимость различий по отношению к контрольной группе (выделено жирным, однофакторный критерий ANOVA); 2,4,6 – до процедуры, 3,5,7 – после процедуры

К третьему сеансу, который проходил через пять дней, содержание общего белка увеличилось на 2,2% ( $p < 0,001$ ), альбумина – на 12,1% ( $p < 0,001$ ), глобулинов – на 20,4% ( $p < 0,001$ ), составляя  $64,9 \pm 1,6$  г/л,  $35,1 \pm 1,5$  г/л и  $31,7 \pm 1,9$  г/л соответственно (таблица 4.4). После сеанса, во время которого была проведена инфузия аутоплазмы, уровень общего белка снизился на 4,3% ( $p < 0,001$ ), что по отношению к контрольной группе меньше на 5,0% ( $p < 0,001$ ), альбумина - на 10,4% ( $p < 0,001$ ), к контролю меньше на 23,9% ( $p < 0,001$ ), глобулинов - на 23,4% ( $p < 0,001$ ), к контролю это меньше на 14,6% ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.4).

При анализе содержания общего белка, альбумина и глобулинов у больных после первого сеанса ККПФ наблюдается достоверное их снижение на 10,1% ( $p < 0,001$ ), на 10,4% ( $p < 0,001$ ), на 32,1% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Ко второму сеансу уже шло повышение этих показателей, так, уровень общего белка составил  $70,7 \pm 1,7$  г/л, что на 1,3% больше, чем после первого сеанса ( $p = 0,472$ ), альбумина -  $34,4 \pm 1,4$  г/л, что на 9,4% больше ( $p < 0,001$ ), а глобулинов -  $32,5 \pm 1,5$  г/л – на 28,5% больше, по сравнению с показателями после первого сеанса ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.4). После второго сеанса уровень общего белка достоверно снизился на 9,1% ( $p < 0,001$ ), альбумина - на 10,8% ( $p < 0,001$ ), глобулинов - на 30,2% ( $p < 0,001$ ). К третьему сеансу содержание общего белка достигло  $64,9 \pm 1,6$  г/л, альбумина -  $33,7 \pm 1,1$  г/л, глобулинов -  $29,3 \pm 1,6$  г/л, что по отношению к показателям после второго сеанса больше на 1,1% ( $p = 0,726$ ), 9,8% ( $p < 0,001$ ) и 29,4% ( $p < 0,001$ ) соответственно. После последнего сеанса их уровни достоверно снизились на 7,5% ( $p < 0,001$ ), на 10,9% ( $p < 0,001$ ), на 21,3% ( $p < 0,001$ ), что по отношению контрольной группе меньше на 8,1% ( $p < 0,001$ ), 27,3% ( $p < 0,001$ ) и 18,8% ( $p < 0,001$ ) соответственно (таблица 4.4).

При анализе данных после сеансов между двумя методами лечения обнаружены следующие данные: по содержанию общего белка после первого сеанса разницы не было ( $p < 0,001$ ), второго – 0,6% ( $p = 0,013$ ), третьего - 3,2% ( $p < 0,001$ ), альбумина – 1,7% ( $p = 0,241$ ), 0,5% ( $p = 0,062$ ), 0,5% ( $p = 0,800$ )

соответственно и глобулинов – 11,7% ( $p < 0,001$ ), 9,0% ( $p < 0,001$ ), 2,1% ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, выявленные данные доказывают, что явных различий по показателям гемостаза и реологии между двумя группами нет, однако наблюдается достоверное изменение по отношению к их показателям до применения методик.

Резюмируя полученные нами данные, можно сказать, что стандартная консервативная противолипидемическая и антиагрегантная терапия при рефрактерных дислипидемиях практически неэффективна, что значительно затрудняет процесс лечения, диктуя необходимость подключения методов экстракорпоральной коррекции для снижения атерогенности.

Нами было выяснено, что высокообъемный мембранный плазмаферез в комбинации с криопреципитацией гепарином и каскадный плазмаферез эффективно снижают и нормализуют показатели токсического пула липидного спектра, однако при первом способе детоксикация более выражена.

Сравнительный анализ содержания показателей, характеризующих перекисное окисление липидов, антиоксидантную защиту и эндотелиальную дисфункцию у больных с рефрактерными также доказывает положительную динамику и нормализацию названных.

Явных различий по показателям гемостаза и реологии между двумя методиками лечения нет, однако имеется выраженный положительный эффект относительно этих же данных до лечения.

Таким образом, у больных с рефрактерными дислипидемиями ВОМПФ в комбинации с криопреципитацией гепарином и каскадный плазмаферез являются эффективными методами коррекции липидного дисбаланса, снижения процессов активации ПОЛ и повышения антиоксидантной защиты, а также нормализации параметров гемостаза, реологии и эндотелиальной дисфункции. Более эффективным, но экономически затратным является метод каскадного плазмафереза.

## Глава 5. Обсуждение полученных результатов

Дислипидемия — это высокий уровень липидов, переносимых липопротеинами крови. Особое внимание в группе дислипидемий следует уделить гиперхолестеринемии, так как повышенный уровень ХС ЛПНП напрямую связан с повышенным риском возникновения ИБС, смертность от которой, по данным ВОЗ, за 2019 составляет 8,9 млн случаев (16% от общего числа смертей в мире). Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Европе погибает больше 4 миллионов человек, что выводит данные патологии на лидирующие позиции по заболеваемости и смертности [29, 92, 93]. Термин дислипидемия включает гиперлипопротеинемию (гиперлипидемию), которая характеризуется повышением уровней холестерина и/или триглицеридов (ТГ), либо снижением уровня холестерина ЛПВП в плазме. Особое внимание в группе дислипидемий следует уделить гиперхолестеринемии, так как повышенный уровень ХС ЛПНП напрямую связан с повышенным риском возникновения ИБС, смертность от которой, по данным ВОЗ, за 2019 составляет 8,9 млн случаев (16% от общего числа смертей в мире). При семейной гиперхолестеринемии отмечается высокий уровень общего холестерина. Группа семейных дислипидемий включает смешанную семейную гиперлипидемию и семейную гиперхолестеринемию (СГХС).

Смешанная семейная гиперлипидемия возникает с частотой 1 на 100-200 человек. В результате взаимодействия мутировавших *USF1* и модифицирующих генов с факторами окружающей среды происходит повышение уровней ХС ЛНП, ТГ или обоих показателей, являющихся важными факторами раннего дебюта ССЗ.

СГХС бывает гетерозиготной (геСГХС) и гомозиготной (гоСГХС). При гетерозиготной форме генетический дефект, унаследован от одного из родителей, а при гомозиготной от обоих. ГеСГХС встречается довольно

часто - в общей популяции 1 случай на 200 человек. ГоСГХС 1 на 300 тыс.-1 млн. человек.

Мутации при смешанной семейной гиперлипидемии приводят к увеличению концентрации ХС ЛНП, ЛОНП и апоВ. Гиперхолестеринемия наблюдается уже с рождения. К достижению среднего возраста, в результате длительного воздействия высоких концентраций ХС на стенку артерий, во многих случаях развиваются атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ишемический инсульт, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, а также атеросклероз иных локализаций) [20, 24, 129, 131, 138, 140]. При гоСГХС проявления атеросклеротических заболеваний отмечаются гораздо раньше – уже на втором десятилетии жизни [24, 30, 41, 57, 60, 138, 140].

Современные рекомендации международных консенсусов основаны на многочисленных проведенных исследованиях, по их итогам разработаны и приняты: «Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии» (2017), «Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска» (2019), «Междисциплинарные клинические рекомендации “Лечение ожирения и коморбидных заболеваний”» (2020), «Клинические рекомендации евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК), национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (2020), где отражены вопросы риска и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, современные лабораторные критерии дислипидемий, основные методы и цели медикаментозной терапии, особенности изменения образа жизни, медикаментозной терапии при различных сопутствующих заболеваниях, побочные эффекты и др. Однако, несмотря на современные научные подходы, в клинической практике дислипидемия остается одним из самых высоких факторов риска ССЗ, инвалидности и летальности от осложнений, связанных с атеросклерозом.

Особые затруднения вызывают рефрактерные к лечению её формы. Остаются неизученными эффективность и общие принципы использования мембранных технологий в лечении дислипидемий.

Вышеприведенная информация обуславливает поиск новых эффективных методов профилактики, ранней диагностики осложнений дислипидемий, применение инновационных мембранных технологий в экстракорпоральной коррекции этого тяжелого контингента пациентов.

Таким образом, нами актуальность выбранной темы и её высокая востребованность обусловили проведение настоящего исследования. Нами была поставлена цель улучшить результаты лечения больных с дислипидемиями путем внедрения в комплексную интенсивную терапию методов мембранного плазмафереза, криопреципитации гепарином. Для достижения цели нами были поставлены 4 задачи.

Проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследования 200 больных с дислипидемиями различной этиологии, из которых выбраны 90 пациентов с рефрактерной дислипидемией (РД), составившие основную, проспективную, группу и 30 практически здоровых добровольцев. Всех пациентов классифицировали согласно рекомендациям ЕОК, ЕОА, МЗиСЗН РТ.

Изучение общего риска развития ССЗ и факторов риска у 200 больных по шкале SCORE и ВОЗ, показало наличие общих факторов. При этом у 90 пациентов выявлен очень высокий риск ( $\geq 10$ ), у 50 больных - высокий риск ( $\geq 5$  до  $< 10$ ), 30 - умеренный риск ( $\geq 1$  до  $< 5$ ) и 30 - низкий риск ( $< 1$ ).

Анализ основных факторов риска развития ССЗ показал, что у 53% регистрировалось АД, у 25% - курение сигарет и насвая, гиперхолестеринемия выявлена у 100%, чрезмерное употребление алкоголя - у 22%, низкая физическая активность - у 12,5%, ожирение - у 24,5%, сахарный диабет - у 27,5%, неправильное питание - у 66,5%, неудовлетворительные социально-бытовые условия и низкий экономический

статус - у 24,5%, с наследственным анамнезом раннего развития ССЗ были 54,5%, с хроническими воспалительными заболеваниями - 56%, с хронической болезнью почек - 47%, с семейным анамнезом дислипидемии - 32,5%.

90 больных с рефрактерной дислипидемией разделены на 2 группы по 45 человек. В 1-й группе 45 больных (50,0%), получавшим стандартную терапию согласно рекомендациям, на фоне которой в комплекс лечения включен ВМПФ в комбинации с КППГ. 2-ю группу составили 45 больных (50,0%), которым, кроме стандартной терапии, проведен КПФ.

Некоторые факторы риска не поддаются модификации, например, пол или возраст. Так, среди исследованных 200 пациентов мужчин было 145 (72,5%), женщин - 55 (27,5%). Среди 200 больных возраст колебался от 18 до более 74 лет, преобладали пациенты от 45 до 74 лет, которые составляли 88,5% всех исследуемых, при этом в 1 и 2 группе они составили 91,1%, а в контрольной – 86,3%. Таким образом, можно заключить, что мужской пол и возраст старше 45 лет являются факторами риска дислипидемии.

Из 200 больных жителей кишлаков и районов было 52,0%, городов - 48%, при этом в 1 группе городские жители составили 48,9%, во 2-й группе 47,5%, а в контрольной – 46,7%.

Исходя из клинической классификации дислипидемии, первичные дислипидемии составили 20% (n=18), из них обычные (полигенные) - 66,7% (n=12), семейные (моногенные) 33,3% (n=6). Вторичные дислипидемии - 80% (n=72), их них сахарный диабет (СД) 27,8% (n=20), метаболический синдром - 20,8% (n=15), хроническая болезнь почек (ХБП) - 22,2% (n=16), заболевания печени - 8,3% (n=6), хроническая сердечная недостаточность - 20,8% (n=15).

Все больные получали противодислипидемическую терапию согласно принятым протоколам МЗиСЗН РТ, однако, несмотря на регулярную терапию, уровни ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ были значительно выше нормы, а ЛПВП значительно ниже нормы. Так, среди больных с РД 68,9% принимали терапию более года в 1-й группе и 62,2% - во 2-й.

Диагноз «избыточная масса» или «ожирение» ставили на основании исследования ИМТ согласно ВОЗ (2018). Из 200 исследованных превалировали пациенты с ожирением 2 степени - 52,0%, с 3 степенью были 42,0%, с 1 степенью - всего 6%.

Все исследуемые больные в рамках лечения получали рекомендации ЕОК, ЕОА, МЗиСЗН РТ по изменениям факторов риска, однако в результате не все больные смогли выполнить установленные рекомендации. Например, образ жизни из 90 пациентов изменили только 16, стали более активны и смогли снизить массу тела - 7 пациентов, 8 отказались от употребления алкоголя, 16 - от курения и 15 – от курения насвая, лишь 5 пациентов смогли полностью следовать рекомендациям по питанию.

Из 90 пациентов с выявленной РД более 70% получали максимальные дозы препаратов. Исследуемые связывают развитие побочных эффектов именно с приемом препаратов. Так, среди наших больных выявлено 3 случая нарушений психики, у 21 отмечались головные боли и головокружения, у 6 возникала «пелена» перед глазами, у 11 - шум в ушах, 11 человек беспокоили периодические носовые кровотечения, 61 – нарушения пищеварения различной степени (среди них запоры, панкреатиты), у 7 наблюдался холестаз, у 13 - аллергические реакции, дисфункция половых органов развилась 2, нарушения кровотока – 2 случая. Из 137 случаев выявленных побочных эффектов у 28 пациентов имелось 2, у 16 - 3 побочных эффекта.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что низкая приверженность больных с дислипидемиями к рекомендациям ЕОК, ЕОА, МЗиСЗН РТ по стандартной консервативной терапии, снижению факторов риска является негативным патогенетическим фоном прогрессирования рефрактерных вариантов течения, а последующий прием максимально высоких доз гиполипидемических препаратов приводит к развитию различных выраженных побочных эффектов.

Полученные результаты по общему риску развития ССЗ и факторам риска по шкале SCORE, основным факторам риска развития, развитию побочных эффектов вполне сопоставимы с данными других исследователей [29,30].

Все исследуемые больные получали лечение в соответствии с рекомендациями ЕОК, ЕОА, МЗиСЗН РТ, дополнительно пациентам проспективной группы в комплекс лечения были включены методы мембранных экстракорпоральных технологий: ВМПФ в комбинации с КППГ или КПФ, подробнее о которых и о методах исследования написано в главе 2.

При поступлении больных проводили исследование показателей липидного обмена, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и эндотелиальной дисфункции. По полученным данным анализов, осмотра, физикального и инструментального исследований распределяли больных по группам в зависимости от метода экстракорпоральной гемокоррекции, далее сравнивали данные до и после лечения. Исследуемые группы были сопоставимы по своему исходному статусу, возрасту, массе тела, сопутствующей патологии и основным показателям гомеостаза.

Важными и неотъемлемыми звеньями в патогенезе ССЗ являются дислипидемия (ДЛП), эндотелиальная дисфункция (ЭД), активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и угнетение антиоксидантной защиты, нарушения системы гемостаза и реологии, которые могут привести к быстро прогрессирующему атеросклерозу и ранней смерти вследствие ишемической болезни сердца и её осложнений [2, 3, 7].

Липиды выполняют важнейшие функции организма, влияют на различные процессы. Они входят в состав мембран клеток, участвуют в передаче нервных импульсов, синтезе гормонов и выполняют множество других жизненно важных функций. Нарушение процессов всасывания, трансформации и обмена жиров влечет за собой тяжелые последствия, в первую очередь это проявляется нарушением энергетической функции [8]. Сбой нормального обмена липидов сильно сказывается на состоянии

организма и приводит к тяжелым последствиям. Доказано, что нарушение липидного обмена - основной фактор риска развития атеросклероза, а первичным звеном в патогенезе развития локального атеросклеротического поражения стенки сосуда является эндотелиальная дисфункция, в основе которой лежат процессы дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатационных механизмов. Атерогенность присуща именно окисленным липопротеидам низкой плотности (окси-ЛПНП), которые препятствуют синтезу NO эндотелием сосудистой стенки, вызывают пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Помимо этого, окси-ЛПНП индуцируют адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, вызывая их миграцию в субэндотелиальное пространство с переходом в макрофагиальные формы. В свою очередь образовавшиеся макрофаги и пенистые клетки служат источником факторов роста, провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, что вызывает эндотелиальную дисфункцию, вплоть до гибели самих клеток [4].

В результате исследований контрольной группы по содержанию холестерина выявлено, что, в среднем, он составляет  $4,39 \pm 1,18$  ммоль/л. В первой группе пациентов уровень холестерина был равен  $14,22 \pm 0,91$  ммоль/л, что по сравнению с контрольной группой больше на 222,7% ( $p < 0,001$ ). Во второй группе исследуемых он был больше на 209,1%, чем в контрольной группе, составляя  $13,6 \pm 0,89$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Показатель между двумя исследуемыми группами имеет достоверную значимость 4,4% ( $p = 0,01$ ).

В контрольной группе выявлено, что уровень триглицеридов, в среднем, составляет  $1,21 \pm 0,66$  ммоль/л. В первой группе у пациентов с РДЛ этот показатель равнялся  $4,88 \pm 0,78$  ммоль/л, что на 305,0% ( $p < 0,001$ ) больше, чем в контрольной. Во второй группе пациентов - на 313,2% больше -  $5,04 \pm 0,73$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Статистически значимых различий между первой и второй группами не выявлено ( $p = 0,576$ ).

Результаты исследований ЛПНП в первой группе пациентов значимо выше контрольной группы на 238,5%:  $8,77 \pm 0,67$  ммоль/л и  $2,58 \pm 0,97$  ммоль/л соответственно ( $p < 0,001$ ). Во второй группе уровень ЛПНП, в среднем, составил  $8,58 \pm 0,67$  ммоль/л, что на 230,8% выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Значимой разницы между показателями первой и второй групп нет ( $p = 0,438$ ).

Уровень  $\beta$ -липопротеидов в контрольной группе, в среднем, составляет  $32,6 \pm 2,7$ . В первой группе пациентов с РДЛ -  $210,5 \pm 2,7$  ммоль/л, что на 545,7% ( $p < 0,001$ ) больше, чем в контрольной. Во второй группе пациентов на 551,8% -  $212,5 \pm 1,7$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Результаты исследования содержания ЛПВП в первой группе выявили, что, в среднем, этот показатель составлял  $0,84 \pm 0,32$  ммоль/л, что на 38,0% меньше, чем в контрольной ( $p < 0,001$ ). Во второй группе -  $0,74 \pm 0,3$  ммоль/л, что на 45,7% меньше ( $p < 0,001$ ). Результаты сравнения между двумя группами не имеют значимых различий ( $p = 0,261$ ).

Таким образом, исследования липидного спектра у этих больных выявили глубокие нарушения обмена, по некоторым показателям - в 5,5 раз. Следует отметить, что все эти пациенты принимали консервативную терапию долгое время и текущие результаты выявлены на фоне продолжающегося лечения, что говорит о важности проблемы и сложности её лечения.

Гиперхолестеринемия, гипергликемия, артериальная гипертензия, СРБ и другие факторы снижают способность эндотелиальных клеток выделять вазодилататоры на фоне повышенного синтеза вазоконстрикторов. Комплексное их воздействие приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, которая характеризуется нарушением целостности гликокаликса, повышением проницаемости эндотелия, апоптозом эндотелиоцитов, аноикозом с образованием дефектов в эндотелии [3]. Классифицируемые в настоящее время формы эндотелиальной дисфункции - гемостатическая, вазомоторная, адгезионная, ангиогенная - так или иначе

характерны для множества заболеваний, т.к. в патогенезе каждого из них присутствуют общие факторы, чаще отмечается их сочетание.

При эндотелиальной дисфункции все апоВ-содержание липопротеины диаметром меньше 70 нм и их ремнанты способны проникать через эндотелиальный барьер в сосудистую стенку, провоцируя многокомпонентный процесс, в результате которого происходит отложение липидов и формирование атеромы [3, 7]. При возникновении определенных условий может произойти разрыв атеросклеротической бляшки с формированием тромба, что наиболее опасно, когда это происходит в коронарных сосудах, т.к. возникает острая окклюзия кровотока.

Дислипидемии наряду с другими факторами, такими как нарушение гемодинамики (изменение турбулентности потока крови и трансмурального давления), гипергомоцистенемия, повышенный уровень глюкозы, повреждение эндотелия свободными радикалами (дисбаланс перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы) являются первичным звеном патогенеза эндотелиальной дисфункции и, как следствие, локального атеросклеротического поражения стенки сосуда [2, 6].

Все это обосновывает необходимость проведения профилактических мероприятий, которые должны включать как коррекцию образа жизни, так и дислипидемии.

Однако, несмотря на разработанные и принятые рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий, в клинической практике достаточно часто встречаются пациенты с её рефрактерными к лечению вариантами [5].

Поэтому определение взаимосвязи факторов риска эндотелиальной дисфункции, перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у пациентов с рефрактерными формами дислипидемий представляет серьезную научную и медицинскую проблему.

Результаты исследования контрольной группы по показателю МДА показали, что, в среднем, он равен  $1,51 \pm 0,8$  ммоль/л. В первой группе пациентов с РДЛ уровень МДА, в среднем, составлял  $2,72 \pm 0,77$  ммоль/л, что

на 80,0% больше, чем в контрольной ( $p < 0,001$ ). Во второй группе пациентов -  $3,19 \pm 0,46$  ммоль/л, т.е. на 113,3% больше ( $p < 0,001$ ). Между первой и второй группами наблюдается статистически значимая разница 15,6% ( $p = 0,004$ ).

Анализ результатов исследований контрольной группы показал, что концентрация СОД, в среднем, составляет  $3,18 \pm 0,46$  усл.ед. В первой группе пациентов с РДЛ этот показатель был равен  $2,11 \pm 0,63$  усл.ед., что на 34,4% меньше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Во второй группе пациентов -  $1,96 \pm 0,56$  усл.ед., что на 37,5% меньше, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ). Между 1-й и 2-й группами статистически значимых различий выявлено не было ( $p = 0,451$ ).

Содержание АК у пациентов контрольной группы, в среднем, составило  $18,45 \pm 1,7$  ммоль/л. В первой группе пациентов -  $15,26 \pm 0,81$  ммоль/л, что на 17,3% меньше, чем в контрольной ( $p < 0,001$ ). Во второй группе -  $13,87 \pm 0,85$  ммоль/л, это на 24,9% меньше контрольных значений ( $p < 0,001$ ). Анализ сравнения содержания АК между первой и второй группами показал достоверное различие на 10,1% ( $p < 0,001$ ).

Исследование результатов контрольной группы показало, что у них ЭЗВД составляет, в среднем,  $23,97 \pm 1,79$ . В первой группе пациентов с РДЛ этот показатель был равен  $28,84 \pm 1,81$ , что на 20,0% больше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Во второй группе пациентов -  $29,33 \pm 1,95$ , что на 22,1% ( $p < 0,001$ ) больше. Результаты сравнения ЭЗВД между первой и второй группами не имеют статистически значимых изменений ( $p = 0,438$ ).

Таким образом, в обеих исследуемых группах отмечаются грубые нарушения липидного обмена, повышение ПОЛ, снижение АОЗ, протекающие на фоне эндотелиальной дисфункции. Значимой разницы исследуемых показателей между врожденными и приобретенными формами дислипидемий не отмечается, рефрактерность к проводимой терапии также одинаково часто присутствует при обеих формах заболевания.

При рефрактерных дислипидемиях, несмотря на проводимую противодислипидемическую терапию, содержание продуктов перекисного

окисления липидов и уровень эндотелиальной дисфункции были значительно выше нормы, а антиоксидантная защита значительно снижена, что является факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Нарушения гемостаза и реологии играют важную роль на всех этапах патогенеза дислипидемии. Исходя из целей и задач нашего исследования, мы изучили показатели гемостаза и реологии при поступлении, далее по ходу лечения, так как важным компонентом эфферентных методов терапии является гепаринизация, а базисной терапии - антикоагуляционная терапия. Но, как показывают результаты, несмотря на лечение, пациенты умирают от осложнений, связанных с нарушением гемостаза и реологии.

Вследствие того, что существует непосредственная взаимосвязь нарушений гемодинамики и гемореологии крови с эндотелиальной дисфункцией, мы сочли необходимым определить эту зависимость у больных с дислипидемиями.

Нами были исследованы ВСК по Ли-Уайту, АЧТВ, МНО у больных при поступлении. Анализ показал их достоверное снижение, по сравнению с контрольной группой практически здоровых добровольцев, что доказывает факт наличия гиперкоагуляции на фоне продолжающегося лечения антикоагулянтными препаратами.

У больных в 1-ой группе ВСК по Ли-Уайту было меньше, чем в контрольной, на 30,8% и составляло  $4,52 \pm 0,71$  мин., во 2-ой группе -  $4,17 \pm 0,64$  мин., т.е. меньше на 35,4% ( $p < 0,001$ ). Межгрупповая разница составила 7,1% ( $p = 0,039$ ). АЧТВ у больных 1-ой группы было меньше, чем в контрольной, на 12,7% и составляло  $30,18 \pm 1,64$  сек., во 2-ой группе -  $29,73 \pm 1,36$  сек., т.е. на 13,2% меньше ( $p < 0,001$ ), без достоверных межгрупповых различий - 1,7% ( $p = 0,399$ ). Статистически значимых различий по МНО у больных также выявлено не было ( $p = 0,069$ ).

Анализ протромбинового времени показал его статистически значимое снижение в обеих группах. Так, в первой группе оно снижено на 8,7% и составляет  $13,71 \pm 1,65$  сек. ( $p = 0,020$ ), во второй группе - на 12,2% -  $13,2 \pm 1,91$

сек. ( $p < 0,001$ ). При этом межгрупповая разница составляет всего 3,8% и не имеет статистически значимых различий ( $p = 0,367$ ).

Исследование содержания фибриногена показало его достоверное увеличение в обеих группах: в 1-ой группе на 82,1%, составляя  $5,13 \pm 0,83$  г/л, во второй - на 75,0% -  $4,94 \pm 0,6$  г/л ( $p < 0,001$ ), без статистически значимых межгрупповых различий - 4,1% ( $p = 0,494$ ).

У наблюдаемых нами пациентов отмечалось снижение активности антитромбина III и ФАК. Так, в 1-ой группе АТ III достоверно снизился на 24,2%, составляя  $80,23 \pm 1,27\%$ , во второй группе - на 21,5% -  $83,09 \pm 1,34\%$  ( $p < 0,001$ ). При этом межгрупповая разница имеет статистически значимые различия и равна 3,5% ( $p < 0,001$ ). ФАК достоверно снизилась на 18,3% -  $14,33 \pm 1,24\%$ , во второй группе - на 20,0% -  $14,01 \pm 1,31\%$  ( $p < 0,001$ ) без статистически значимой межгрупповой разницы ( $p = 0,622$ ).

Таким образом, на основании полученных данных и их анализа выявлено, что у исследуемой категории больных идет тенденция к гиперкоагуляции со снижением активности антисвертывания и фибринолиза.

Исследование концентрации РФМК показало их достоверное увеличение в обеих группах: в 1-ой группе она увеличилась на 42,5% и составила  $5,75 \pm 0,76$  мг/100мл, во 2-ой группе - на 35,0%, составив  $5,37 \pm 0,61$  мг/100мл ( $p < 0,001$ ). При этом межгрупповые различия находятся в пределах 5,6% ( $p = 0,031$ ).

У исследуемых нами пациентов наблюдалось увеличение активности и агрегации тромбоцитов: так, в 1-ой группе их содержание достоверно увеличилось на 8,8% и составило  $250,7 \pm 1,7 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ , во 2-ой группе на 6,4% -  $245,2 \pm 1,0 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$  ( $p < 0,001$ ) со статистически значимой межгрупповой разницей 2,2% ( $p < 0,001$ ). Агрегация тромбоцитов в 1-ой группе достоверно увеличилась на 45,9% и составила  $105,6 \pm 1,5\%$ , во 2-ой группе на 48,1% -  $107,2 \pm 1,5\%$ . Статистическая значимость между группами всего 1,5% ( $p < 0,001$ ).

У больных также имелось недостоверное увеличение в обеих группах концентрации фактора фон Виллебранда: в первой группе на 4,2%, составляя  $107,2 \pm 1,6$ , во второй на 5,3% -  $108,4 \pm 1,5$  ( $p < 0,001$ ). При этом межгрупповая разница статистически значима и составляет 1,1% ( $p = 0,001$ ). Аналогичная тенденция отмечена при анализе фактора VIII: отмечается статистически незначимое увеличение его в обеих группах: на 6,5% ( $109,1 \pm 1,5\%$ ) и на 8,2% ( $110,8 \pm 2,6\%$ ) ( $p < 0,001$ ) соответственно. Статистическая значимость межгрупповых различий составляет 1,5% ( $p < 0,001$ ).

У исследуемых пациентов наблюдалось увеличение концентраций Нв и Нт. Так, в 1-ой группе содержание Нв достоверно увеличилось на 12,9% и составило  $162,4 \pm 1,5$ , во 2-ой группе - на 22,0% -  $165,3 \pm 1,5$  ( $p < 0,001$ ). При этом межгрупповая разница статистически значима и составляет 1,8% ( $p < 0,001$ ). Уровень Нт статистически значимо увеличился на 19,9% и составил  $54,1 \pm 1,4$ , во второй группе - на 22,0% -  $55,15 \pm 1,47$ . Межгрупповая разница статистически значима и составляет 1,8% ( $p = 0,003$ ).

Также отмечается увеличение содержания общего белка и глобулинов на фоне снижения альбумина. Так, в первой группе содержание общего белка достоверно увеличилось на 15,3% и составило  $75,41 \pm 1,52$  г/л, во второй группе - на 18,7% -  $77,56 \pm 1,44$  г/л ( $p < 0,001$ ). Межгрупповая разница статистически значима - 2,8% ( $p < 0,001$ ). Количество альбумина снижено на 12,1% ( $36,31 \pm 1,7$  г/л) в первой группе, на 15,0% ( $35,11 \pm 1,62$  г/л) ( $p < 0,001$ ) - во второй. Статистическая значимость между группами составляет 3,4% ( $p = 0,010$ ). Содержание глобулинов статистически значимо увеличилось на 24,6% ( $35,37 \pm 1,56$  г/л) в первой группе, на 31,0% ( $37,18 \pm 1,65$  г/л) ( $p < 0,001$ ) - во второй. Значимость межгрупповой разницы 4,8% ( $p < 0,001$ ).

При рефрактерных дислипидемиях эндотелиальная дисфункция способствует выраженным гиперкоагуляционным и реологическим сдвигам крови, что имеет взаимозависимый и взаимоотягощающий характер, является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Проводимая стандартная консервативная противодислипидемическая и антиагрегантная терапия при

выраженных рефрактерных дислипидемиях требует включения в программу целенаправленных методов экстракорпоральной коррекции.

У больных с дислипидемиями присутствуют взаимозависимые и взаимоотношающиеся механизмы нарушения эндотелиальной функции; повышение уровней ОХ, ЛПНП, ТГ и снижение спектра ЛПВП; активация процессов ПОЛ и ослабление антиоксидантной защиты; развитие синдрома гиперкоагуляции со снижением активности антисвертывания и фибринолиза, а также гипервизкозности, прогрессирующие по мере нарастания рефрактерности дислипидемии.

Повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) более 1,4 ммоль/дл является показанием к назначению различных вариантов медикаментозной гиполипидемической терапии: статинотерапия в различных дозах, в том числе в сочетании с эзетемибом, ингибиторы PCSK9, ЛПНП-аферез и др. [1, 3, 7, 8].

Особую сложность вызывает лечение пациентов с рефрактерными формами дислипидемий. У большей части таких больных правильно подобранная диета на фоне приема лекарственных препаратов приводит к достижению целевых уровней липидов. Однако у части пациентов, особенно с наследственной гиперхолестеринемией, зачастую терапия не дает должного эффекта, что обусловлено наличием врожденных дефектов генов - белков-рецепторов к ЛПНП. Например, при гетерозиготной форме СГХС количество функционально способных рецепторов снижено менее 50%, а при гомозиготной форме заболевания они отсутствуют вообще [10]. Поэтому у данной категории больных невозможно достичь целевого значения ХС ЛНП и/или Лп(а) за 6 месяцев комбинированной гиполипидемической терапии в максимально переносимых дозах.

В связи с этим для лечения таких форм дислипидемий применяют экстракорпоральные методы снижения атерогенных субстратов (иммуносорбция ЛНП, каскадная плазмофильтрация, плазмосорбция,

гемосорбция, преципитация ЛНП гепарином, озонирование, не прямое электрохимическое окисление плазмы и крови и др.).

При рефрактерных дислипидемиях эндотелиальная дисфункция способствует значительному повышению уровней ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, ПОЛ, выраженному снижению ЛПВП и антиоксидантной защиты, а также гиперкоагуляционным и реологическим сдвигам крови, что имеет взаимозависимый и взаимоотноотягивающий характер, является факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Проводимая стандартная консервативная противолипидемическая и антиагрегантная терапия при выраженных рефрактерных дислипидемиях неэффективна и требует включения в программу целенаправленных методов экстракорпоральной коррекции. При этом высокообъемный мембранный плазмаферез в комбинации с криопреципитацией гепарином и каскадный плазмаферез эффективно снижают названные показатели, однако, при первом способе детоксикация более выражена.

Был проведен сравнительный анализ по показателям перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и эндотелиальной дисфункции у больных с дислипидемиями во время лечения, до и после сеансов, а также сравнены данные по отношению к обоим методам и к контрольной группе.

Результаты исследования доказывают положительную динамику и нормализацию показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

Всем пациентам проводили антикоагуляционную терапию по протоколам, а также в рамках премедикации к процедурам, выполняли общую гепаринизацию и использовали гемоконсервант - цитрат-фосфат-глюкозу во время процедур. Также мониторировали показатели гемостаза и реологии до и после процедур.

Выявленные данные доказывают, что явных различий по показателям гемостаза и реологии между двумя группами нет, однако наблюдается достоверное изменение по отношению к показателя до применения методик.

У больных с рефрактерными дислипидемиями применение комбинации ВОМПФ с криопреципитацией гепарином и каскадного плазмафереза является эффективными методами коррекции липидного дисбаланса, снижения процессов активации ПОЛ и повышения антиоксидантной защиты, а также нормализации параметров гемостаза, реологии и эндотелиальной дисфункции. Более эффективным, но экономически затратным является метод каскадного плазмафереза.

## Выводы

1. Выявлено, что в этиологической структуре дислипидемий первичные формы составили 20% (18), в том числе полигенные - 66,7% (12) и семейные (моногенные) - 33,3% (6); вторичные - 80% (72), их них СД - 27,8% (20), метаболический синдром - 20,8% (15), ХБП - 22,2% (16), заболевания печени - 8,3% (6), ХСН - 6,9% (5) [1-А, 2-А, 3-А].

2. Среди 200 больных с дислипидемиями отмечено наличие общих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Балльная оценка риска по шкале SCORE (системная оценка коронарного риска) и ВОЗ показала, что у 90 (45,0%) пациентов имелся очень высокий риск ( $\geq 10$ ), у 50 (25,0%) - высокий риск ( $\geq 5$  до  $< 10$ ), у 30 (15,0%) - умеренный риск ( $\geq 1$  до  $< 5$ ) и у 30 (15,0%) - низкий риск ( $< 1$ ) [1-А, 2-А].

3. У больных с рефрактерными дислипидемиями имеется многофакторность риска развития ССЗ и наличие коморбидной патологии (АГ, СД, ХБП, отягощенный наследственный анамнез, курение сигарет и насвая, гиперхолестеринемия, потребление алкоголя, низкая физическая активность, ожирение, неправильное питание, неудовлетворительные социально-бытовые условия, низкий экономический статус и др.) [3-А, 4-А].

4. Низкая приверженность больных с дислипидемиями к рекомендациям ЕОК, ЕОА, МЗиСЗН РТ по стандартной консервативной терапии, снижению факторов риска является негативным сопутствующим фоном для патогенетических механизмов прогрессирования рефрактерных вариантов течения, а последующий прием максимально высоких доз гиполипидемических препаратов приводит к развитию различных выраженных побочных эффектов [1-А, 4-А].

5. У больных с дислипидемиями присутствуют взаимозависимые и взаимоотягощающие механизмы нарушения эндотелиальной функции; повышение уровней ОХ, ЛПНП, ТГ и снижение спектра ЛПВП; активация процессов ПОЛ и ослабление антиоксидантной защиты; развитие синдромов

гипервизкозности и гиперкоагуляции со снижением активности антисвертывания и фибринолиза, прогрессирующих по мере нарастания рефрактерности дислипидемии [1-А, 2-А, 3-А].

6. У больных с рефрактерными дислипидемиями применение комбинации ВОМПФ с криопреципитацией гепарином и каскадного плазмафереза является эффективными методами коррекции липидного дисбаланса, снижения процессов активации ПОЛ и повышения антиоксидантной защиты, а также нормализации параметров гемостаза, реологии и эндотелиальной дисфункции. Более эффективным, но экономически затратным является метод каскадного плазмафереза [3-А, 5-А, 6-А, 7-А].

## **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. У больных с наличием факторов риска дислипидемии рекомендуется проведение балльной оценки по шкале SCORE (системная оценка коронарного риска), что позволит провести стратификацию риска развития ССЗ и их осложнений, подобрать персонализированные рекомендации по их профилактике и лечению.

2. Больным с дислипидемиями для профилактики развития рефрактерных состояний, улучшения качества жизни необходима дополнительная мотивация для выполнения протокольных рекомендаций (ЕОК и ЕОА) проведения базисной терапии, а также снижения уровня и количества факторов риска ССЗ.

3. У больных с дислипидемиями для профилактики развития рефрактерных вариантов, ССЗ и их осложнений, лечебной элиминации предикторов воспаления, активации ПОЛ, восстановления нарушений гемостаза и реологии, при очень высоком ( $\geq 10$ ) и высоком рисках ( $\geq 5$  до  $< 10$ ) по шкале SCORE рекомендуется проведение мембранного высокообъемного или каскадного плазмафереза, частота процедур определяется мониторингом критериев липидного спектра, гемостаза, ПОЛ (рационализаторское предложение №19 “Способ профилактики дислипидемий как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний”. Выдано ГОУ ИПОвСЗ от 01.10.2021 №000391).

4. При проведении комбинированной методики ВОМПФ с эксфузией 50-70% ОЦП и криопреципитации плазмы гепарином у больных с рефрактерными дислипидемиями при последующих процедурах рекомендуется проведение плазмообмена 70-150% ОЦК с включением в программу ИТТ кристаллоидов, коллоидов и реинфузии очищенной аутоплазмы (рационализаторское предложение №18 “Способ коррекции рефрактерной дислипидемии”. Выдано ГОУ ИПОвСЗ от 01.10.2021 №000389).

## Список литературы

### Список использованных источников

1. Актуальные вопросы ведения пациентов высокого и очень высокого риска - как добиться максимального эффекта? / Д.В. Небиеридзе [и др.] // Академия медицины и спорта. - 2021. - Т. 2, № 1. - С. 23-27.
2. Алексеева, И.А. Фиксированная комбинация «розувастатин + эзетимиб» – удобство, безопасность и эффективность / И.А. Алексеева, Т.Е. Колмакова, М.В. Ежов // Медицинский Совет. - 2019. - № 16. - С.21-26.
3. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / В.А. Метельская [и др.] // Профилактическая медицина. - 2016. - Т. 19, № 1. - С. 15–23.
4. Антропова, О.Н. Повышенная стресс-реактивность у мужчин с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертонией: есть ли влияние на сосуды? / О.Н. Антропова, И.В. Осипова, В.Д. Кондаков // Российский кардиологический журнал. - 2017. - № 4. - С. 18-22.
5. Ассоциации потребления полифенольных соединений с риском развития дислипидемий в Сибирской городской популяции / Т.И. Батлук // Российский кардиологический журнал. – 2020. - Т. 25, № 5. - С. 37-73.
6. Афанасьева, О.И. Гиперлипидемия(а) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний / О.И. Афанасьева, С.Н. Покровский // Российский кардиологический журнал. - 2019. - № 5. - С. 101-108.
7. Биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний / С.Г. Щербак [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. - 2019. - Т. 1, № 2. - С. 60-76.
8. Близнюк, С.А. Семейная гиперхолестеринемия у детей и подростков: особенности диагностики и лечения / С.А. Близнюк, У.В.

Чубыкина, М.В. Ежов // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2017. - № 4. - С. 71-73.

9. Богданов, А.Р. Возможности коррекции резидуальной дислипидемии у больных с мультифокальным атеросклерозом, получающих оптимальную терапию статинами / А.Р. Богданов, М.Е. Пыко, А.А. Пыко // Consilium Medicum. - 2020. - Т. 22, № 1. - С. 54-60.

10. Бубнова, М.Г. Современные принципы управления атерогенной дислипидемией в особых группах больных / Бубнова М.Г., Парнес Л.Е. // CardioСоматика. - 2020. - Т. 11, № 1. - С. 6-16.

11. Взаимосвязь модифицируемых факторов риска с показателями артериальной жесткости и сосудистым возрастом у пациентов с артериальной гипертензией / А.М. Туктаров [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2021. - Т. 17, № 1. - С. 42-48.

12. Взаимосвязь ожирения, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и перфузии миокарда у пациентов с факторами риска без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза / В.Б. Сергиенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2021. - Т. 20, № 2. - С. 41-49.

13. Возможности клеточных технологий в коррекции дислипидемий (обзор литературы) / Д. В. Иванов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2019. - Т. 13, № 3. - С. 125-138.

14. Гайпов, А.Э. Экстракорпоральное удаление липопротеидов низкой плотности при лечении семейной гиперхолестеринемии / А.Э. Гайпов, С.Р. Абсеитова, Д.А. Малых // Клиническая медицина Казахстана. - 2015. - Т. 36, № 2. - С. 15-22.

15. Гарсия-Гуистиниани, Д. Генетика дислипидемий / Д. Гарсия-Гуистиниани // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. - 2015. - Т. 6, № 3. - С. 48-53.

16. Даутова, А.З. Липидный профиль плазмы молодых женщин в зависимости от физической активности и наследственной

предрасположенности / А.З. Даутова, В.Г. Шамратова, Е.В. Воробьева // Журнал медико-биологических исследований. - 2021. - Т. 9, № 1. - С. 5-15.

17. Диагностика и лечение гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии // В.К. Зафираки [и др.] // Лечебное дело. - 2019. - №. 3. - С. 11-22.

18. Динамика показателей липидного профиля крови в проспективной выборке лиц молодого возраста 19–22 лет в г. Новосибирске за пятилетний период (2014–2019 гг.) / Е.В. Стрюкова [и др.] // Атеросклероз. - 2020. - Т. 16, № 3. - С. 39-44.

19. Дислипидемия и процессы перекисного окисления липидов при остром коронарном синдроме / М.А. Хужамбердиев [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. - 2019. - № S1. - С. 221-222.

20. Дислипидемия: трудности на пути снижения сердечно-сосудистого риска // Эффективная фармакотерапия. - 2020. - Т. 16, № 5. - С. 9-12.

21. Евразийская ассоциация кардиологов. Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза.- Москва, 2020

22. Ершевская, А.Б. Патогенетические механизмы взаимосвязи компонентов метаболического синдрома. педиатрические аспекты / А.Б. Ершевская, А.П. Новикова // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. - 2021. - Т. 122, № 1. - С. 33-35.

23. Затейщикова, А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А. Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология.- 1998.- №9.- С. 68-81

24. Зафираки, В.Л. Семейная гиперхолестеринемия: проблемы диагностики и возможности терапии / В.Л. Зафираки, А.М. Намитоков, Е.Д. Космачева // Кубанский научный медицинский вестник. - 2019. - № 1. - С. 175–186.

25. Здоровоохранение в Республике Таджикистан. 25-лет государственной независимости: статистический сборник. - Душанбе: Агентство по статистике при Президенте Республики Таджикистан, 2016. – 128 с.
26. Здоровоохранение в России. 2019: Стат.сб. Росстата / Л.И. Агеева [и др.].- Москва: З-46, 2019. - 170 с.
27. Исаева, А.С. Генетические причины нарушений липидного обмена / А.С. Исаева, Е.А. Исакова // Norwegian Journal of Development of the International Science. - 2018. - Т. 17, № 2. - С. 34-39.
28. Кадомцева, Л.В. Аполипопротеины в и a1 - как маркеры риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / Л.В. Кадомцева, А.А. Зуфаров, Н.В. Поликарпова // Вестник экстренной медицины. - 2019. - Т. 12, № 5. - С. 67-70.
29. Карпов, Ю.А. Высокоинтенсивная липидснижающая терапия как основная позиция рекомендаций ESC/EAS 2019 г. по дислипидемиям / Ю.А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии. - 2019. - № 3. - С. 30-40.
30. Карпов, Ю.А. Заключение совета экспертов национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения / Ю.А. Карпов, В.В. Кухарчук, С.А. Бойцов // Атеросклероз и дислипидемии. - 2015. - № 2. - С. 5-16.
31. Карпов, Ю.А. Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES / Ю.А. Карпов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2018. - Т. 14, № 6. - С. 922-934.
32. Клинико-биохимические особенности детей с аутосомно-доминантной гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемией с мутациями в гене LDLR / Д.А. Полунина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2020. - Т. 65, № 4. - С. 258-258.

33. Клиническая апробация метода HELP-афереза у пациентки с определенной семейной гиперхолестеринемией / О.Л. Барбараш [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. - 2018. - Т. 3, № 4. - С. 113-125.
34. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) / В.В. Кухарчук [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. - 2020.- № 2. - С. 6-29.
35. Кошечкин, В.А. Медико-генетическое консультирование при дислипидемиях. Руководство / В.А. Кошечкин, Т.А. Рожкова, П.П. Малышев.- Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 264 с.
36. Краткосрочные результаты эфферентной терапии при дислипидемии / Д. Баярсайхан [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2018. - Т. 152, № 1. - С. 25-28.
37. Кухарчук, В.В. О новой версии рекомендаций по коррекции дислипидемии с целью профилактики атеросклероза и его осложнений / В.В. Кухарчук // Атеросклероз и дислипидемии. - 2020. - Т. 11, № 1. - С. 5-6.
38. Лечение и профилактика дислипидемии при сердечно-сосудистых заболеваниях (литературный обзор) / Ж.А. Калкожаева [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2015. - № 2. - С. 84-86.
39. Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины / Блохина А. В. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2021. - Т. 17, № 1. - С. 4-10.
40. Липовецкий, Б.М. Наследственные дислипидемии. Патогенез, клиника, коррекция. Руководство для врачей / Б.М. Липовецкий.- Санкт-Петербург: Эко-вектор, 2015. - 144 с.
41. Липовецкий, Б.М. О гомозиготных гиперлипидемиях, наблюдавшихся в липидном центре Санкт-Петербурга / Б.М. Липовецкий // Атеросклероз и дислипидемии. - 2015. - № 2. - С. 69-73.

42. Магрук, М.А. Биомаркеры, ассоциированные с атерогенезом: актуальный статус и перспективные направления / М.А. Магрук, А.А. Мосикян, А.Ю. Бабенко // Российский кардиологический журнал. - 2019. - № 12. - С. 148-152.

43. Максимов, М.Л. Преимущества и актуальность клинического применения тройной комбинации ингибитора АПФ периндоприла с розувастатином и индапамидом у больных с артериальной гипертонией и дислипидемией / М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева, О.В. Дралова // Российский кардиологический журнал. - 2017. - № 7. - С.139-150.

44. Медведев, И.Н. Агрегационные свойства форменных элементов крови и сосудистый контроль над ними у больных артериальной гипертонией с дислипидемией / И.Н. Медведев, И.А. Скорятина // Российский кардиологический журнал. - 2015. - Т. 120, № 4. - С. 18-22.

45. Медведев, И.Н. Микрореологические параметры эритроцитов при артериальной гипертонии и дислипидемии на фоне комплексного гиполипидемического воздействия / И.Н. Медведев // Российский кардиологический журнал. - 2017. - № 4. - С. 13-18.

46. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И.И. Дедов [и др.] // Ожирение и метаболизм. - 2021. - Т. 18, № 1. - С. 5-99.

47. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине / С.Ю. Марцевич [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2021. - Т. 20, № 2. - С. 61-66.

48. Нозиров, Дж.Х. Корреляционный анализ заболеваемости ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в зависимости от сочетаний факторов риска в Республике Таджикистан / Дж.Х. Нозиров, А. Ахмедов, Т. Шокиров // Ж. Вестник Авиценны. - 2015. - №2 (62). - С. 61-66.

49. Нозиров Дж.Х. Медико-социальные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия) и пути совершенствования кардиологической помощи на популяционном

уровне в Республике Таджикистан / Дж.Х. Нозиров // Дисс. док. мед. наук. - 2018. - С.143-180.

50. Оздоровительные занятия силовой направленности для женщин / Заярная Н.И. [и др.] // Известия Тульского государственного университета. Физическая культура. Спорт. - 2021. - № 2. - С. 14-21.

51. Оптимизация алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике: приверженность и экономические преимущества / С.А. Давиташвили [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2021. - Т. 17, № 1. - С. 49-55.

52. Оптимизация фармакотерапии в рамках пациент-ориентированного подхода в лечении АГ у полиморбидных пациентов (клинический пример и обзор литературы) / О.Д. Остроумова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2021. - Т. 17, № 1. - С. 124-132.

53. Особенности комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных сахарным диабетом II типа в сочетании с ожирением / Зыкина Е.Ю. [и др.] // Вятский медицинский вестник. - 2020. - Т. 66, № 2. - С. 19-23.

54. Питавастатин - современный статин для коррекции дислипидемии и риска сердечно-сосудистых осложнений / А. Катапано [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. - 2017. - № 2. - С. 104-107.

55. Проблема выявления пациентов с семейной гиперхолестеринемией / П.М. Курбанисмаилова [и др.] // Клиническая практика. - 2017. - Т. 31, № 3. - С. 61-69.

56. Прогностическая значимость атеросклеротического поражения одного или двух сосудистых бассейнов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска / В.В. Генкель [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2021. - Т. 20, № 2. - С. 34-40.

57. Пшеннова, В.С. Семейная гиперхолестеринемия / В.С. Пшеннова // Российский медицинский журнал. - 2016. - Т. 22, №. 5. - С. 272-276.

58. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в российской федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. / А.Н. Мешков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2017. - Т. 16, № 4. - С.62-67.

59. Роль нейтрофилов в патогенезе атеросклероза / Ю.В. Саранчина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2018. - Т. 17, № 6. - С. 110-116.

60. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии // Евразийский кардиологический журнал. - 2017. - № 2. - С. 6-12.

61. Рымар, О.Д. Комплексный подход в лечении сахарного диабета 2 типа – путь к снижению смертности от атеросклероз-ассоциированных заболеваний / О.Д. Рымар, А.О. Щетинина // Атеросклероз. - 2019. - Т. 15, № 4. - С. 66-77.

62. Саидова, Л.Б. Частота факторов риска с избыточной массой тела и ожирением у лиц молодого возраста - обзорная лекция / Л.Б. Саидова, Н.У. Шодиева // Биология и интегративная медицина. - 2021. - Т 48, № 1.- С. 194-206.

63. Самиев, У.Б. Сочетанное применение статинов и средств, ингибирующих абсорбцию холестерина у больных ИБС / У.Б. Самиев, Ф.Ю. Назаров // Academy. - 2020. - Т. 56, № 5. - С. 76-78.

64. Сафарова, М.С. Применение афереза липопротеидов при атеросклерозе и его осложнениях / М.С. Сафарова, О.И. Афанасьева // Атеросклероз и дислипидемии. - 2014. - № 2. - С. 5-16.

65. Сергиенко, И.В. Карманные рекомендации по ведению пациентов с атеросклерозом и дислипидемией / И.В. Сергиенко, М.В. Ежов. - Москва: РЕМЕДИУМ, 2018. - 112 с.

66. Сергиенко, И.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения / И.В. Сергиенко, А.А. Аншелес, В.В. Кухарчук. – Москва, 2017. -140 с.

67. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус / В.И. Симаненков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2021. - Т. 20, № 1. - С. 121-278.

68. Скорятина, И.А. Антиагрегационный контроль стенки сосудов над форменными элементами крови у больных артериальной гипертонией с дислипидемией / И.А. Скорятина, И.Н. Медведев // Евразийский кардиологический журнал. - 2019. - № S1. - С. 134-135.

69. Смуглов, Е.П. Возможности современных методов медикаментозного контроля дислипидемии у пациентов с различными вариантами кардиоваскулярного риска / Е.П. Смуглов, А.М. Глушко, В.В. Гордиенко // Таврический медико-биологический вестник. - 2020. - Т. 23, № 1. - С. 140-147.

70. Современные взгляды на терапию дислипидемии, сочетающейся с артериальной гипертонией (обзор) / Скорятина И.А. // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2016. - № 2. - С. 8-19.

71. Соколов, А. Инновационные экстракорпоральные технологии / А. Соколов // Врач. - 2017. - № 12. - С. 20-22.

72. Солошенкова, О.О. Дислипидемии в клинической практике. Часть 1 / О.О. Солошенкова, И.И. Чукаева, Н.В. Орлова // Лечебное дело. - 2009. - № 3. - С. 12-17.

73. Состояние системы про-/антиоксиданты у больных с мультифакториальными заболеваниями различного генеза / И.И. Павлюченко [и др.] // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. - 2021. - № 1. - С. 16-21.

74. Структурно-функциональное состояние сосудов и эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у больных пожилого и старческого возраста / Ж.А. Муркамилова [и др.] // The Scientific Heritage. - 2021. - Т. 58, № 2. - С. 52-58.

75. Стручко, Г.Ю. Альфа-дислипипротейнемии / Г.Ю. Стручко, О.Ю. Кострова, Н.Ю. Тимофеева // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2016. - Т. 21, № 4. - С. 42-45.

76. Сусеков, А.В. Фенофибрат при лечении больных с гипертриглицеридемиями и атеросклерозом: новые данные / А.В. Сусеков // Лечебное дело. - 2020. - № 1. - С. 24-37.

77. Существующие проблемы и новые возможности в лечении дислипидемий совместное заключение по итогам экспертного совета / М.В. Ежов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2021. - Т. 17, № 1. - С. 169-172.

78. Трошина, М.С. Дислипидемии в детском и подростковом возрасте / М.С. Трошина, Д.В. Денисова // Атеросклероз. - 2019. - Т. 15, № 4. - С. 85-90.

79. Трудности ведения беременной пациентки с семейной гипертриглицеридемией: клинический случай / Д.И. Абдулганиева [и др.] // Практическая медицина. - 2017. - Т. 109, № 8. - С. 9-12.

80. Урунбаева, Д.А. Эффективность лечения диабетической дислипидемии розувастатином и эзетимибом у больных сахарным диабетом типа 2 / Д.А. Урунбаева, А.Б. Акрамхужаева // Science and Education. - 2020. - Т. 1, № 8. - С. 38-48.

81. Уткина, Е.А. Гетерогенность липопротеидов и их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / Е.А. Уткина, О.И. Афанасьева, С.Н. Покровский // Российский кардиологический журнал. - 2019. - №5. - С. 82-89.

82. Филиппов, Е.В. Дислипидемии и их связь с хроническими неинфекционными заболеваниями (по данным исследования МЕРИДИАН-РО) / Е.В. Филиппов, Ю.А. Баланова // Медицинский Совет. - 2015. - № 12. - С. 104-105.

83. Цели и возможности комбинированной гиполипидемической терапии цереброваскулярных заболеваний, ассоциированных с

дислипидемией / И.С. Сабиров [и др.] // Consilium Medicum. - 2020. - Т. 22, № 9. - С. 46-51.

84. Цыганкова, Д.П. Европейский конгресс кардиологов: фокус на питание / Д.П. Цыганкова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2021. - Т. 10, № 1. - С. 83-88.

85. Цыганкова, О.В. Повышение эффективности лечения артериальной гипертензии и дислипидемии при использовании тройной фиксированной комбинации и концепции “сосудистого возраста” / О.В. Цыганкова, Т.И. Батлук, Л.Д. Латынцева // Российский кардиологический журнал. – 2020. - Т 25, № 9.- С. 66-75.

86. Шикалева, А.А. Ингибиторы пропротеин конвертазы Субтилизин/Кексин типа 9 (PCSK9) в лечении дислипидемии / А.А. Шикалева, М.Л. Максимов, Н.М. Киселева // Медицинский совет. - 2020. - № 21. - С. 12-18.

87. Шляхто, Е.В. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? / Е.В. Шляхто, Е.И. Баранова // Российский кардиологический журнал. - 2020. - Т. 25, № 7. - С. 10-18.

88. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в российской Федерации / Концевая А.В. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2018. -Т. 14, № 3. - С. 393-401.

89. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году / Концевая А.В. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2018. - Т. 14, № 2. - С. 156–166.

90. Экстракорпоральные методы лечения рефрактерных дислипидемий / Г.А. Коновалов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. - 2010. - № 1. - С. 37-48.

91. Якушин, С.С. Современные подходы к лечению дислипидемий в клинической практике / С.С. Якушин, Е.В. Филиппов, В.С. Петров // Медицинский совет. - 2017. - № 12. - С. 105-111.
92. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска / F. Mach [et al.] // Российский кардиологический журнал. - 2020. -Т. 25, № 5. - С. 121-193.
93. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach [et al.] // Eur. Heart J. - 2019.
94. Aday, A.W. Dyslipidemia Profiles in Patients with Peripheral Artery Disease / A.W. Aday, B.M. Everett // Curr Cardiol Rep. - 2019. - Vol. 21, N 6. - P. 42-59.
95. Akyea, R.K. Sub-optimal cholesterol response to initiation of statins and future risk of cardiovascular disease. / R.K. Akyea, J. Kai, N. Qureshi // Heart (British Cardiac Society).- 2019.- Vol. 105(13).- P. 975-981
96. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome / G.G. Schwartz [et al.] // N Engl J Med. - 2018. - Vol. 379, N 22. - P. 2097-2107.
97. Alonso, R. Diagnosis and Management of Statin Intolerance / R. Alonso, A. Cuevas, A. Cafferata // J Atheroscler Thromb. - 2019. - Vol. 26, N 3. - P. 207-215.
98. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease / P.S. Jellinger [et al.] // Endocr Pract. - 2017. -Vol. 23, Suppl. 2. - P. 1-87.
99. Angelopoulos J. Co-administration of ezetimibe and a statin in management of dyslipidemias: a meta-analysis of clinical trials. / J. Angelopoulos, N. Krassakopoulos, R. Nathanson // Arch Med Sci.- 2009.- N5.- P. 347–363

100. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials / N.J. Viney [et al.] // *Lancet*. - 2016. - Vol. 388. - P. 2239-2253.

101. Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolemia / G.R. Thompson [et al.] // *Br Heart J*. - 1980. - Vol. 43. - P. 680-688.

102. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis / E.P. Navarese [et al.] // *JAMA*. - 2018. - Vol. 319. - P. 1566-1579.

103. Association between lipoprotein(a) (Lp(a)) levels and Lp(a) genetic variants with coronary artery calcification / S. Pechlivanis [et al.] // *BMC Med Genet*. - 2020. - Vol. 21, N 1. - P. 62-69.

104. Association between statin treatment and new-onset diabetes mellitus: a population based case–control study / D.W. Kim [et al.] // *Diabetol Metab Syndr*. - 2019. - Vol. 11. - P. 30-38.

105. Association of nonfasting vs fasting lipid levels with risk of major coronary events in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm / S. Mora [et al.] // *JAMA Intern. Med*. - 2019. - Vol. 179, № 7. - P. 898–905.

106. Associations of statin use with glycaemic traits and incident type 2 diabetes/ F. Ahmadizar [et al.] // *Br J Clin Pharmacol*. - 2019. - Vol. 85, N 5. - P. 993-1002.

107. Ballantyne, C.M. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial / C.M. Ballantyne, J. Hourii, A. Notarbartolo // *Circulation*. – 2003.- Vol. 107(19).- P. 2409-2415

108. Castelli, W.P. Epidemiology of triglycerides: A view from Framingham / W.P. Castelli // *Am J Cardiol*. - 1992. - Vol. 70, N 19. - P. H3-H9.

109. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators 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 / B. Mihaylova [et al.] // *Lancet*. - 2012. - Vol. 380, N 9841. - P. 581–590.

110. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials / J. Armitage [et al.] // *Lancet*. - 2019. - Vol. 393, № 10170. - P. 407–415.

111. Ekici, F. Premature coronary artery disease due to homozygous familial hypercholesterolemia in a 12-year-old girl / F. Ekici, S. Özçobanoğlu, F. Kardelen // *Balkan Med. J.* - 2018. - Vol. 35, N. 2. - P. 208–211.

112. European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis / S. Burgess [et al.] // *JAMA Cardiol.* - 2018. - Vol. 3. - P. 619-627.

113. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events / S. Zhan [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2018. - Vol. 11, N 11. - P. CD012502.

114. Ezetimibe-Statin Combination Therapy / Nubbaumer B. [et al.] // *Dtsch Arztebl Int.* - 2016. - Vol. 113, N 26. - P. 445-453.

115. Familial combined hyperlipidemia: current knowledge, perspectives, and controversies / O.Y. Bello-Chavolla [et al.] // *Rev Invest Clin.* - 2018. - Vol. 70, N 5. - P. 224-236.

116. Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein Apheresis / H. Makino [et al.] // *J Atheroscler Thromb.* - 2019. - Vol. 26, N 8. - P. 679-687.

117. Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease / A. Benito-Vicente [et al.] // *Int J Mol Sci.* - 2018. - Vol. 19, N 11. - P. 34-26.

118. Fatkhullina, A.R. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis / A.R. Fatkhullina, I.O. Peshkova, E.K. Koltsova // *Biochemistry (Mosc).* - 2016.- Vol. 81, N 11. - P. 1358-1370.

119. Francula-Zaninovic, S. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors / S. Francula-Zaninovic, I.A. Nola // *Curr Cardiol Rev.* - 2018. - Vol . 14, N 3. - P. 153-163.
120. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study / G.A. Roth [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2020. - Vol. 76, N 25. - P. 2982-3021.
121. Genetic and microbiome influence on lipid metabolism and dyslipidemia / M.L. Matey-Hernandez [et al.] // *Physiol Genomics.* - 2018. - Vol. 50, N 2. - P. 117-126.
122. George, R. Aligning Policy to Promote Cascade Genetic Screening for Prevention and Early Diagnosis of Heritable Diseases / R. George, K. Kovak, S.L. Cox // *J Genet Couns.* - 2015. - Vol. 24, N 3. - P. 388-399.
123. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome / B. Sjouke [et al.] // *Eur. Heart J.* - 2015. - Vol. 36, N 9. - P. 560–565.
124. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Impact of apolipoprotein(a) isoform size on lipoprotein(a) lowering in the HPS2-THRIVE Study / S. Parish [et al.] // *Circ Genom Precis Med.* - 2018. - Vol. 11. - P. e001696.
125. Julius, U. Lipoprotein apheresis: yesterday, today, tomorrow / U. Julius, S. Tselmin, S.R. Bornstein // *Российский кардиологический журнал.* - 2018. - № 8. - С. 74-78.
126. Karr, S. Epidemiology and management of hyperlipidemia / S. Karr // *Am J Manag Care.* - 2017. - Vol. 23, Suppl 9. - P. 139-148.
127. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis / A.A. Kroon [et al.] // *Circulation.* - 1996. - Vol. 93, N 10. - P.1826-35.

128. Lipoprotein Apheresis Acutely Reverses Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Severe Hypercholesterolemia / M.D. Wu [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. - 2019.- Vol. 8, Pt 1. - P. 1430-1440.
129. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk / M.L. O'Donoghue [et al.] // Circulation. - 2019. - Vol. 139, N 12. - P. 1483-1492.
130. Long-Term Statin Treatment in Children with Familial Hypercholesterolemia: More Insight into Tolerability and Adherence / M.J.A.M. Braamskamp [et al.] // Pediatric Drugs. – 2015. -Vol. 17, N 2. - P. 159-166.
131. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / B.A. Ference [et al.] // Eur Heart J. - 2017. - Vol. 38, N 32. - P. 2459-2472.
132. Lp(a): When and how to measure it / J. Cegla [et al.] // Ann Clin Biochem. - 2021. - Vol. 58, N 1. - P. 16-21.
133. Morrone D. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. / D. Morrone, W.S. Weintraub, P.P. Toth // Atherosclerosis.- 2012.- Vol. 223(2).- P. 251-61
134. Mutational analysis and genotype-phenotype relation in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART registry / M. Bourbon [et al.] // Atherosclerosis. - 2017. - Vol. 262. - P. 8–13.
135. Ogura, M. PCSK9 inhibition in the management of familial hypercholesterolemia / M. Ogura // J Cardiol. - 2018. - Vol. 71, N 1. - P. 1-7.
136. Primary Prevention of Cardiovascular Risk in Octogenarians by Risk Factors Control / P. Palmiero [et al.] // Curr Hypertens Rev. - 2019. - Vol. 15, N 2. - P. 78-84.
137. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new meta-analyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials / P.M. Ridker [et al.] // Circulation. - 2017. - Vol. 135, № 20.- P. 1979–1981.

138. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia / D.L. Bhatt [et al.] // *N Engl J Med.* - 2019. - Vol. 380. - P. 11-22.
139. Regulation of macrophage immunometabolism in atherosclerosis / G.J. Koelwyn [et al.] // *Nat Immunol.* - 2018. - Vol. 19,N 6. - P. 526-537.
140. Role of Lipoprotein Apheresis in Cardiovascular Disease Risk Reduction / R. Raina [et al.] // *Blood Purif.* - 2019. -Vol. 47, N 4. - P. 301-316.
141. Saavedra, A. Dislipidemia Secundária a Hipotireoidismo e Colestase [Dyslipidemia Secondary to Hypothyroidism and Cholestasis] / A. Saavedra, E. Rodrigues, D. Carvalho // *Acta Med Port.* - 2020. - Vol. 33, N 3. - P. 204-207.
142. Saeed, A. Prevention of Cardiovascular Disease in Women / A. Saeed, J. Kampangkaew, V. Nambi // *Methodist Debakey Cardiovasc J.* - 2017. - Vol. 13, N 4. - P. 185-192.
143. Saigusa, R. T cell subsets and functions in atherosclerosis / R. Saigusa, H. Winkels, K. Ley // *Nat Rev Cardiol.* - 2020. - Vol. 17, N 7. - P. 387-401.
144. Schreml, J. Role of anti-PCSK9 antibodies in the treatment of patients with statin intolerance / J. Schreml, I. Gouni-Berthold // *Curr Med Chem.* - 2018. - Vol. 25. - P. 1538-1548.
145. Specific Lipoprotein(a) apheresis attenuates progression of carotid intima-media thickness in coronary heart disease patients with high lipoprotein(a) levels / Ezhov M.V. [et al.] // *Atheroscler Suppl.* - 2015. - Vol. 18. - P.163-169.
146. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction / M.C. Serban [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2017. - Vol. 69, N 11. - P. 1386-1395.
147. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies / M. Casula [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* - 2017. - Vol. 27, N 5. - P. 396-406.
148. Statin-Associated Side Effects / P.D. Thompson [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2016. - Vol. 67, N 20. - P. 2395-2410.

149. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study / R. Ramos [et al.] // *BMJ*. - 2018. - Vol. 362. - P. 3359-3367.
150. Stoffel, W. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolemia / W. Stoffel, H. Borberg, V. Greve // *Lancet*. - 1981. - Vol. 2. - P. 1005-1007.
151. Strandberg, T.E. Role of Statin Therapy in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients / T.E. Strandberg // *Curr Atheroscler Rep*. - 2019. - Vol. 21, N 8. - P. 28.
152. Sub-optimal cholesterol response to initiation of statins and future risk of cardiovascular disease / R.K. Akyea [et al.] // *Heart*. - 2019. - Vol. 105, № 13. - P. 975–981.
153. Sunil, B. Dyslipidemia in Pediatric Type 2 Diabetes Mellitus / B. Sunil, A.P. Ashraf // *Curr Diab Rep*. - 2020. - Vol. 20, N 10. - P. 53-61.
154. Thompson G. Current Role of Lipoprotein Apheresis / G. Thompson, K.G. Parhofer // *Curr Atheroscler Rep*. - 2019. - Vol. 21, N 7. - P. 26.
155. Thompson, G.R. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolemia treated by plasma exchange / G.R. Thompson, J.P. Miller, J.L. Breslow // *Br Med J*. - 1985. - Vol. 291. - P. 1671-1673.
156. Thompson, G.R. Plasma exchange in management of homozygous familial hypercholesterolemia / G.R. Thompson, R. Lowenthal, R. Myant // *Lancet*. - 1975. - Vol. 1. - P. 1208-1211.
157. Tóth, P.P. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006 / P.P. Tóth, D. Potter, E.E. Ming // *J. Clin. Lipidol*. - 2012. - Vol. 6, № 4. - P. 325–330
158. Trautwein, E.A. The Role of Specific Components of a Plant-Based Diet in Management of Dyslipidemia and the Impact on Cardiovascular Risk / E.A. Trautwein, S. McKay // *Nutrients*. - 2020. - Vol. 12, N 9. - P. 26-71.

159. Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia / K.C. Maki [et al.] // J Clin Lipidol. - 2016. - Vol. 10, N 4. - P. 905-914.
160. Vascular Macrophages in Atherosclerosis / H. Xu [et al.] // J Immunol Res. - 2019. - Vol. 435. - P. 47-86.
161. VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer / J.E. Manson [et al.] // N Engl J Med. - 2019. - Vol. 380. - P. 23-32.
162. Vogt, A. Hyperlipoproteinaemia(a) - apheresis and emerging therapies / A. Vogt // Clin Res Cardiol Suppl. - 2017. - Vol. 12, Suppl 1. - P. 12-17.
163. Wolf, D. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis / D. Wolf, K. Ley // Circ Res. - 2019. - Vol. 124, N 2. - P. 315-327.
164. Working Group by Japan Atherosclerosis Society for Making Guidance of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017 / M. Harada-Shiba [et al.] // J Atheroscler Thromb. - 2018. - Vol. 25, N 8. - P. 751-770.
165. World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. - Geneva: World Health Organization, 2020. -92 p.

### **Список публикаций соискателя ученой степени**

#### **Статьи в рецензируемых журналах**

[1-А]. Исмагулозода С.И. Состояние липидного обмена, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и эндотелиальной дисфункции при рефрактерной дислипидемии / С.И. Исмагулозода, А.М. Мурадов, А.А. Мурадов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана.- 2020.- Т.Х, №4.- С. 349-356; DOI: 10.31712/2221-7355-202-10-4-349-356

[2-А]. Исмагулозода С.И. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с нарушениями гемостаза, реологии у больных с рефрактерной дислипидемией / С.И. Исмагулозода, А.М. Мурадов, А.А. Мурадов, М.В. Шумилина //

Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения.- 2021.- №1.- С. 11-20

[3-А]. Исмагуллозода С.И. Динамика показателей липидного спектра крови у больных с рефрактерной дислипидемией после каскадного плазмафереза и высокообъемного мембранного плазмафереза в комбинации с криопреципитацией гепарином / С.И. Исмагуллозода, А.М. Мурадов, А.А. Мурадов // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана.- 2021.- Т.ХІ, № 1.- С. 10-20

[4-А]. Исмагуллозода С.И. Некоторые аспекты традиционных методов лечения и роль активных методов детоксикации при дислипидемии / С.И. Исмагуллозода // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана.- 2021.- Т.ХІ, № 3.- С. 92-103

#### **Статьи и тезисы в сборниках конференций**

[5-А]. Исмагуллозода С.И. Влияние высокообъемного мембранного плазмафереза с криопреципитацией плазмы гепарином на обмен холестерина у больных с рефрактерными дислипидемиями / С.И. Исмагуллозода, А.М. Мурадов, А.А. Мурадов, А.М. Сафарзода, А.А. Хамрокулов // Материалы ежегодной XXVI научно-практической конференции Института последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан «Новые направления развития медицинской науки и образования» (с международным участием).- Душанбе, 2020.- С. 68-69.

#### **Рационализаторские предложения**

[6-А]. Исмагуллозода С.И. Способ коррекции рефрактерной дислипидемии. Выдано ГОУ ИПОвСЗ РТ от 01.10.2021 №000391 (соавт.: Мурадов А.М., Нозиров Дж.Х., Мурадов А.А.).

[7-А]. Исмагуллозода С.И. Способ профилактики дислипидемий как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Выдано ГОУ ИПОвСЗ РТ от 01.10.2021 №000389 (соавт.: Мурадов А.М., Нозиров Дж.Х., Мурадов А.А.).