

KLINIKINIAI ATVEJAI

Mažo tankio lipoproteinų selektyvi aferezė vaikui

Antanas Griškevičius, Judita Audzijonienė, Žaneta Petrulionienė¹, Aleksandras Laucevičius¹

Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Gydomųjų aferezinių skyrius,

¹Vilniaus universiteto Kardiologijos ir angiologijos klinika

Raktažodžiai: mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, šeiminė hipercholesterolemija, vaikas, tiesioginė lipidų adsorbcijos sistema.

Santrauka. Straipsnyje aprašoma labai sunki įgimta homozigotinė hipercholesterolemija, kurios gydymui taikyta selektyvi mažo tankio lipoproteinų aferezė. Nuo 2004 m. birželio iki 2006 m. gruodžio mėn. 14–16 metų ligoniui buvo atlikta 30 mažo tankio lipoproteinų selektyvių aferezinių su tiesiogine lipidų adsorbcijos sistema. Kraujo tekėjimo magistralėmis greitis – 30–70 ml/min. Buvo punktuojama centrinė arba rankų alkūninės venos. Kraujo lipidų kontrolė daryta prieš aferezę ir po jos. Bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio, lipoproteino (a) ir apolipoproteino B koncentracijos po procedūrų visada sumažėdavo (atitinkamai – 26,4–71,2 proc., 31,9–72,2 proc., 56,6–90,9 proc., 26,4–60,0 proc.). Procedūrų metu ir po jų nepageidaujamų reakcijų bei komplikacijų nebuvo. Paskutinės 26 procedūras atlikome dienos stacionare.

Įvadas

Dažniausiai klinikinėje praktikoje pasitaikančios hipercholesterolemijos, kurių randasi sergant išemine širdies liga, sėkmingai gydomos antilipidiniai vaistais: statinais (HMG KoA reduktazės inhibitoriais), fibratais, nikotino rūgšties derivatais, tulžies rūgščių surišikliais arba kelių vaistų deriniais. Pasitaiko sunkių klinikinių atvejų (šeiminės hipercholesterolemijos homozigotinė forma ir kt.), kai vien vaistais lipidų nepavyksta sunormalinti (1). Tokiais atvejais tenka taikyti pagalbinę mechaninę lipidų šalinimo iš kraujo plazmos priemones.

Hipercholesterolemijai mažinti plazmaferozės dabar vis rečiau daromos (2–7). Jas pakeitė selektyvios, beveik nesukeliančios nepageidaujamų reakcijų ir reiškinių, aferezės: tiesioginė lipidų adsorbcija (angl. *DALI* – *direct adsorption of lipids*), heparino sukelta ekstrakorporinė precipitacija (angl. *HELP* – *heparin-induced extracorporeal LDL precipitation*), imuno-adsorbcija, adsorbcija dekstrano sulfatu ir dviguba filtracija (2–4, 8–12).

Jau esame paskelbę mūsų duomenis apie pirmąsias aštuonias procedūras (2). Šiame straipsnyje aprašomos visos procedūros nuo 2004 m. birželio iki 2006 m. gruodžio mėnesio.

Klinikinis atvejis

14 metų ligonis 2004 metų sausio mėnesį buvo hos-

pitalizuotas į Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Širdies chirurgijos centrą ištirti dėl širdies užesio ir didelio laipsnio hipercholesterolemijos.

Ligos anamnezė. 1995 m. atsirado pirmieji rankų ir kojų odos bėrimo elementai. Po poros metų kojų Achilo sausgyslių, kelių ir rankų tarpupirščių srityse išbėrimas labai gausus. Bėrimo elementai: gelsvai balkšvos papulės ant rausvo pagrindo. Ištyrus rasta, kad labai padidėję kraujo lipidai, t. y. bendrasis cholesterolis (Bch) ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolis (MTL-ch). Keletą kartų ligonis gydytas vaikų ligoninėse. 2003 m. ksantomos ant kojų pašalintos chirurginiu būdu. Konsultavo genetikas.

Gyvenimo anamnezė. Gimė po normalaus nėštumo ir gimdymo. Dislipidemijų tarp artimų giminių nenustatyta. Objektivus ligonio tyrimas. Svoris – 54 kg, ūgis – 173 cm, kūno masės indeksas – 17,5 kg/m². Ant plaštakų tarp nykščio ir rodomojo piršto susiformavusios apie 1,5 cm skersmens ksantomos. Auskultuojant širdį, girdimas užesys parasternaliai iš kairės pusės. AKS – 120/65 mmHg. Širdies veikla ritmiška – 76 k/min. Plaučiuose vezikulinis alsavimas. Atlikti tyrimai. EKG – ritmas sinusinis.

Krūtinės ląstos rentgenograma: priešakinėse dalyse nežymiai pagausėjęs kraujagyslių piešinys, šaknys struktūrinės. Oro, skysčio pleuros erdmėse nerasta. Širdis su išlygintais lankais, išsiplėtusi į kairę. Aorta kylančiojoje dalyje nedaug prasiplėtusi. Kardiotoraka-

linis indeksas – 52 proc.

Echokardioskopija: KSdd – 4,43 cm, TSPd – 0,94 cm, KSUSd – 0,89 cm, IF – 67,7 proc., KP – 3,8×3,88 cm, DP – 3,59×3,05 cm, AoV nesandarumas I°, gradientas per AoV – 14,5 mmHg, AoV žiedas – 1,7 cm. Kylančioji aorta – 2,1 cm. Aortos vožtuvas panašus į dviburį. MV, TV normalūs. Gradientas per plaučių arterijos vožtuvą – 4,8 mmHg. Tarpširdinė ir tarpšilvelinė pertvara normalios. Duomenų už aortos koarktaciją nėra. Gradientas nusileidžiančiojoje aortoje – 20,7 mmHg.

Laboratoriniai tyrimai. Biocheminiai, hematologiniai ir šlapimo tyrimai – be nukrypimų. Išskyrus lipidogramą: Bch – 17,2 mmol/l, MTL-ch – 14,5 mmol/l, trigliceridai – 2,7 mmol/l, DTL-ch – 1,5 mmol/l. Dar kartą pacientą konsultavo genetikas. Nustatyta klinikinė diagnozė. Šeimtinė hipercholesterolemija, homozigotinis variantas. Aortos vožtuvo yda, vyraujant nesandarumui.

Gydymas. Lipidų šalinimui rekomenduota atlikti mažo tankio lipoproteinų selektyvias aferezes.

Aferezinių atlikimas ir rezultatai

Mes mažo tankio lipoproteinų selektyvias aferezes atlikome su DALI sistema, kurios metu nereikia kraujo frakcionuoti į plazmą ir kraujo kūnelius. Mažo tankio lipoproteinai elektrocheminės sąveikos būdu prisijungia prie sorbente esančio poliakrilato ir pasišalina iš ligonio kraujo apytakos (2, 9–13).

Procedūros schema buvo aprašyta 2006 m. žurnale „Medicina“ (2).

Ligoniu atlikta 30 DALI aferezinių. Naudotų sorbentinių kolonėlių dydis buvo „500“, „750“ ir „1000“.

Procedūrų trukmė – nuo 135 iki 240 minučių. Magistralėje į ligonio kraują buvo lašinama ACD-A antiokoagulianto. Kraujo kiekio ir antikoagulianto santykis priklausė nuo procedūros trukmės bei pratekėjusio kraujo kiekio. 2004–2006 m. buvo pildomi procedūrų protokolai (1 lentelė).

Trijų pirmųjų procedūrų metu kraujo paėmimui buvo punktuojama ir kateterizuojama centrinė vena. Naudotas dvigubo spindžio kateteris. Kitus 27 kartus – rankų alkūninės venos. Kraujo tekėjimo greitis magistralėmis buvo nuo 25 iki 70 ml/min. (2 lentelė).

Kraujo buvo imama į standartinius vakuuminius mėgintuvėlius. Tyrimai atlikti mūsų liginės Laboratorinės diagnostikos centre vadovaujantis patvirtintomis metodikomis ir taisyklėmis.

Bch ir MTL-ch koncentracija liginio kraujyje buvo tirta prieš ir po kiekvienos procedūros. Koncentracijos po procedūrų visada sumažėdavo (3, 4 lentelės).

Ligonio lipoproteino (a) ir apolipoproteino B koncentracijos kraujyje 2004 m. buvo tirtos tik vieną kartą, o 2005–2006 m. – visų procedūrų metu. Po procedūrų koncentracijos taip pat sumažėdavo (5, 6 lentelės).

Bch ir MTL-ch koncentracijos daugiausia sumažėdavo, kai tarp procedūrų būdavo trumpesnis laikotarpis ir didesnė sorbento talpa. DALI aferezinių metu ir po jų nepageidaujamų reakcijų ir komplikacijų nebuvo. Ligonio kraujospūdis ir širdies susitraukimo dažnis išlikdavo stabilus. Kateterių punkcijos vietose hematomų nesusidarydavo. 26 paskutines procedūras atlikome dienos stacionare.

Daugelis studijų ir tarptautinis aferezinių registras pateikia duomenis, kad selektyvi lipoproteinų aferezė efektyviai mažina (20–60 proc.) liginio mažo tankio

1 lentelė. 2004–2006 m. DALI procedūrų protokolai

Procedūrų data	Procedūrų trukmė (min.)	Procedūrų metu sorbuoto kraujo kiekis (ml)	Sorbentinių kolonėlių dydis	Sorbentinių kolonėlių skaičius	Procedūrų skaičius
2004 m.	156,8±16,1	5020,4±1338,1	500	1	7
2005 m.	166,3±28,2	6619,2±712,7	750	1	11
2006 m.	146,3±9,3	7363,8±433,2	1000	1	12

2 lentelė. 2004–2006 m. liginio kraujagyslių punkcija, kateterių dydis ir kraujo tekėjimo greitis

Procedūrų data	Kraujo paėmimas		Kraujo grąžinimas		Kraujo tekėjimo greitis (ml/min.)
	paėmimo vieta	kateterio dydis	paėmimo vieta	kateterio dydis	
2004 m.	v. sub. dex.	6,5 F	v. sub. dex.	6,5 F	34,8±7,1
2005 m.	v. cub. dex.	18 G	v. cub. sin.	18 G	49,3±9,8
2006 m.	v. cub. dex.	18 G	v. cub. sin.	18 G	54,2±6,4

3 lentelė. 2004–2006 m. Bch koncentracijos pokytis kraujyje prieš ir po procedūrų

Procedūrų data	Prieš procedūras (mmol/l)	Po procedūrų (mmol/l)	Sumažėjimas (proc.)
2004 m.	14,4±2,1	9,1±1,1	38,4±7,7
2005 m.	13,1±2,1	8,2±1,0	43,7±8,4
2006 m.	17,8±4,1	8,3±1,3	53,1±7,2

4 lentelė. 2004–2006 m. MTL-ch koncentracijos pokytis kraujyje prieš ir po procedūrų

Procedūrų data	Prieš procedūras (mmol/l)	Po procedūrų (mmol/l)	Sumažėjimas (proc.)
2004 m.	13,3±1,2	6,8±1,1	43,8±6,5
2005 m.	12,1±1,4	5,7±1,3	44,6±9,2
2006 m.	14,8±4,4	6,1±1,2	57,9±7,3

5 lentelė. 2004–2006 m. lipoproteino (a)* koncentracijos pokytis kraujyje prieš ir po procedūrų

Procedūrų data	Prieš procedūras (g/l)	Po procedūrų (g/l)	Sumažėjimas (proc.)
2004 m.	0,2±0	0,02±0	91,0±0
2005 m.	0,3±0,1	0,1±0,03	70,5±10,1
2006 m.	0,3±0,1	0,1±0,02	68,7±10,7

*Norma <0,3 g/l.

6 lentelė. 2004–2006 m. apolipoproteino B* koncentracijos pokytis kraujyje prieš ir po procedūrų

Procedūrų data	Prieš procedūras (g/l)	Po procedūrų (g/l)	Sumažėjimas (proc.)
2004 m.	13,0±0	9,0±0	26,4±0
2005 m.	2,8±1,1	1,7±1,3	44,9±11,8
2006 m.	2,9±1,2	1,6±1,1	48,5±8,3

*Norma 0,7–1,6 g/l.

lipoproteinų cholesterolio ir bendrojo cholesterolio koncentracijas. Vaikų amžiaus gydytų pacientų yra nedaug, bet ir jiems būna tokie patys rezultatai (8–10, 12–14). Atliekant aferezę, gali būti techninių problemų arba medicininių nepageidaujamų reakcijų: kraujyje tekėjimo greičio sumažėjimas, filtro užsikimšimas, pykinimas, odos niežulys arba paraudimas, kraujospaudimo sumažėjimas ir kt. (10, 12, 13). Procedūras

rekomenduojama daryti ambulatoriškai du kartus per mėnesį (2, 3, 8).

Išvada

Po DALI aferezės bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio, lipoproteino (a) ir apolipoproteino B koncentracijos kraujyje visada sumažėdavo.

Selective apheresis of low-density lipoproteins in a child

Antanas Griškevičius, Judita Audzijonienė, Žaneta Petrulionienė¹, Aleksandras Laucevičius¹

Department of Therapeutic Apheresis, Santariškės Clinics of Vilnius University Hospital,

¹Clinic of Cardiology and Angiology, Vilnius University, Lithuania

Key words: low-density lipoprotein cholesterol; familial hypercholesterolemia; child; direct adsorption of lipids.

Summary. The case of rear complicated homozygous hypercholesterolemia treated by a direct adsorption

of lipoprotein apheresis procedure is presented in this article. In total, 30 sessions of direct adsorption of lipoprotein apheresis were performed on a 14–16-year-old patient from June 2004 to December 2006. Blood flow rate was 30–70 mL/min. Central and ulnar veins were punctured. Lipid levels were measured before and after lipid apheresis during each session throughout the study period. The mean decrease in total cholesterol level was 26.4–71.2% compared to baseline, low-density lipoprotein cholesterol – 31.9–72.2%, lipoprotein (a) – 56.6–90.9%, apolipoprotein B – 26.4–60.0%. Clinical procedures were completely uneventful. The last 26 sessions were performed in a day unit.

Correspondence to A. Griškevičius, Department of Therapeutic Apheresis, Santariškės Clinics of Vilnius University Hospital, Santariškių 2, 08661 Vilnius, Lithuania. E-mail: antanas.griskevicius@santa.lt

Literatūra

- Hoffman U, Derfler K, Haas M, Stadler A, Brady TJ, Kostner K. Effects of combined low-density lipoprotein apheresis and aggressive statin therapy on coronary calcified plaque as measured by computed tomography. *Am J Cardiol* 2003;91:461-64.
- Griškevičius A, Audzjonienė J. Mažo tankio lipoproteinų selektyvi aferezė. (Selective apheresis of low-density lipoproteins.) *Medicina (Kaunas)* 2006;42:499-03.
- Petrulionienė Ž, Griškevičius A, Laucevičius A, Kučinskienė Z. Kompleksinis sunkios hiperlipoproteinemijos gydymas. (Complex treatment of severe hyperlipoproteinemia.) *Lithuanian Journal of Cardiology* 1999;6:193-6.
- Žaliūnas R, Šlapikas R, Gustienė O, Šiurkus J, Vaitkus E. Mažo tankio lipoproteinų aferezė. (Low-density lipoprotein apheresis.) *Medicina (Kaunas)* 2003;39:1158-63.
- Urbanavičius V, Kučinskienė Z, Petrulionienė Ž, Griškevičius A, Abraitienė A. Kai kurie hipertrigliceridemijos ir kitų dislipidemijų, paplitusių tarp cukriniu diabetu sergančių pacientų, diagnostikos ir gydymo aspektai. (Diagnostics and treatment of hypertriglyceridemia and other dyslipidemias in patients with diabetes mellitus.) *Lietuvos endokrinologija* 2003;11:68-73.
- Griškevičius A, Audzjonienė J, Kantoravičius A. Heterozigotinės hiperlipidemijos gydymas plazmaferoze. (Therapeutic plasmapheresis in patients with heterozygous hyperlipidemia.) *Lithuanian Journal of Cardiology* 1999;6: 198-200.
- Griškevičius A. Indikacijos kraujo plazmai pakeisti. (Indications for therapeutic exchange.) *Medicina (Kaunas)* 1996;32: 20-1.
- Wendler T, Schilling R, Lennertz A, Sodeman K, Kleophas W, Messner H, et al. Efficacy and safety of DALI LDL-apheresis at high blood flow rates: a prospective multicenter study. *J Clin Apher* 2003;18:157-66.
- Bosch T, Lennertz A, Schenzle D, Drager J. Direct adsorption of low-density lipoprotein and lipoprotein (a) from whole blood: results of the first clinical long-term multicenter study using DALI apheresis. *J Clin Apher* 2002;17:161-9.
- Kopprasch S, Julius U, Gromeier S, Kuhne H, Graessler J. Distinct effects of LDL apheresis by hemoperfusion (DALI) and heparin-induced extracorporeal precipitation (HELP) on leukocyte respiratory burst activity of patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Apher* 2000;15:249-55.
- Drager LJ, Julius U, Kraenzle K, Schaper J, Toepfer M, Zygan K, et al. DALI-the first human whole-blood low-density lipoprotein and lipoprotein (a) apheresis system in clinical use: procedure and clinical results. *Eur J Clin Invest* 1998;28:994-1002.
- Bosch T, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland HJ. Lipid apheresis by hemoperfusion: *in vitro* efficacy and *ex vivo* biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. *Artif Organs* 1993;17:640-52.
- Malchesky PS, Koo AP, Roberson GA, Hadsell AT, Rabycki LA. Apheresis technologies and clinical applications: the 2002 International Apheresis Registry. *Ther Apher Dial* 2004;8:124-43.
- Bayrakci US, Besbas N, Ozcebe O, Coskun T, Akgul E, Kutluk T, et al. Direct adsorption of lipoproteins from whole blood by direct adsorption of lipoproteins apheresis: first experience in two hypercholesterolemic children. *Ther Apher Dial* 2005;9:469-72.

*Straipsnis gautas 2007 06 04, priimtas 2007 11 09
Received 4 June 2007, accepted 9 November 2007*