DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-4-113-125

КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ МЕТОДА HELP-АФЕРЕЗА У ПАЦИЕНТКИ С ОПРЕДЕЛЕННОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

БАРБАРАШ О.Л.[1,2], ФЕДОРОВА Н.В.[1,3], КАШТАЛАП В.В.[1,2,3], КОРНЕЛЮК Р.А.[1,2,3], АСТАФУРОВА О.Э.[3], ШУКЕВИЧ Д.Л. [1,2], ГРУЗДЕВА О.В.[1,2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия
[3]ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», г. Кемерово, Россия

CASE REPORT

CLINICAL APPLICATION OF HELP-APHERESIS IN FEMALE PATIENT WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

OLGA L. BARBARASH[1,2], NATALIA V. FEDOROVA[1,3], VASILIY V. KASHTALAP[1,2,3], ROMAN A. KORNELYUK[1,2,3], OLESYA E. ASTAFUROVA[3], DMITRIY L. SHUKEVICH[1,2], OLGA V. GRUZDEVA[1,2]

[1]Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian Federation
[2]Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation
[3]Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian Federation

Резюме

Лидирующее место среди причин смертности в развитых странах занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), причиной которых является атеросклероз и его осложнения. Основной фактор риска развития атеросклероза – дислипидемия. Существует категория пациентов с так называемой семейной гиперхолестеринемией, у которых стандартные медикаментозные методы лечения дислипидемии оказываются малоэффективными. В таких случаях методом выбора гиполипидемической терапии является использование новых классов холестеринснижающих препаратов (например, ингибиторов PCSK9) или применение методов экстракорпорального лечения, например, ЛНП-афереза. В статье представлен клинический случай с апробацией на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» метода HELP-афереза для лечения пациентки с определенным диагнозом семейная гиперхолестеринемия (СГХС). У пациентки при обращении в липидный центр отмечена низкая эффективность комбинированной терапии максимально переносимой дозировки статинов и эзетемиба. Ей в течение месяца проведены два сеанса HELP-афереза с высокими показателями эффективности и безопасности. Помимо основного гиполипидемического эффекта данный метод позволяет улучшить реологические свойства крови, что потенцирует антиатерогенный эффект лечения и улучшает прогноз больных с тяжелыми нарушениями липидного обмена.

Ключевые слова: дислипидемия, семейная гиперхолестеринемия, HELP-аферез.

English ▶

Abstract

Cardiovascular diseases caused by atherosclerosis and its complications represent the leading cause of death in developed countries. The main risk factor of atherosclerosis development is dyslipidemia, in particular familial hypercholesterolemia (FH) characterized by inherited dysregulation of lipid metabolism. Standard medications to control dyslipidemia did not exhibit notable efficacy in patients with FH; instead novel cholesterol-lowering medications (e.g. PCSK9 inhibitors) or extracorporeal treatment such as LDL-apheresis should be applied. Here we present a clinical case of employing HELP-apheresis to treat a female patient with FH. Initially, combined therapy by maximum tolerated dose of statins and ezetimibe demonstrated little if any efficacy. Two sessions of HELP-apheresis showed high efficacy and safety rates. In addition to the main hypolipidemic effect, this method improves blood rheological properties, potentiating anti-atherogenic effects and favoring the prognosis in patients with severe lipid metabolism disorders.

Keywords: dyslipidemia, familial hypercholesterolemia, HELP-apheresis.

Актуальность

Нарушения липидного обмена – дислипидемии – являются основной причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), периферический атеросклероз, развитие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) вследствие мультифокального атеросклероза [1]. В крупном многоцентровом (52 страны) популяционном исследовании INTERHEART отмечено, что наиболее распространенным и важным среди модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска является дислипидемия [2]. Несмотря на большое количество исследований [3] по изучению распространенности гиперхолестеринемии и дислипидемии в странах развитого мира, в Российской Федерации (РФ) проблема фактической распространенности эффективности холестеринснижающей терапии в реальной клинической практике оставалась неясной. Это привело к инициации в 2012 г. Министерством здравоохранения РФ многоцентрового эпидемиологического исследования по оценке распространенности ССЗ и их факторов риска в 13 регионах РФ (ЭССЕ-РФ) [4]. Данное исследование показало, что распространенность гиперхолестеринемии у трудоспособного населения в среднем в РФ составила 57,6% [5]. При этом в разных регионах, принимавших участие в данном исследовании, частота выявления нарушений липидного обмена варьировала от 50,1% до 67,6% [5]. В Кемеровской области распространенность дислипидемии выше, чем в РФ, и составляет 45,6%, причем частота выявления нарушений липидного обмена увеличивается с возрастом и практически не зависит от пола [6]. Учитывая вышеприведенные данные эпидемиологических исследований, проблема нарушений липидного обмена остается актуальной, поскольку данная категория пациентов нуждается в активном выявлении и раннем назначении этиотропной терапии.

Согласно рекомендациям, для оптимального снижения сердечно-сосудистого риска при оценке эффективности холестеринснижающей терапии следует стремиться к целевым уровням показателей липидного спектра в зависимости от выявленной для каждого пациента категории риска развития ССЗ [7].

Существуют, однако, категории пациентов, у которых стандартная терапия не позволяет оптимально снизить сердечно-сосудистый риск. К такой группе относятся пациенты с семейной гиперхолестеринемией (СГХС). СГХС – это моногенное аутосомно-доминантное заболевание, которое сопровождается ранним и пожизненным повышенным уровнем атерогенных фракций липидограммы в крови. Причиной СГХС считают мутации и образование дефектов генов рецепторов холестерина-липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) (*LDLR*), также генов, кодирующих белок-адаптер (*LDLRAP* или *ARH*), кодирующих синтез апопротеина-В (*апо-В*) и гена фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа (*PCSK9*). Мутации могут быть одного гена, как гомозиготные, так и гетерозиготные. Могут также встречаться мутации сразу в двух генах (так называемая «двойная гетерозиготность») [7]. На данный момент нет четких эпидемиологических данных о распространенности СГХС в мире. Считается, что частота гетерозиготной формы СГХС среди представителей европеоидной расы составляет 1/500 человек, и 1/1 000 000 для гомозиготной формы [7, 8]. Но даже в странах Европейского союза в большинстве случаев эти пациенты остаются недиагностированными. По косвенным данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, распространенность гетерозиготной формы СГХС в РФ составляет 1:108 человек и для гомозиготной формы – 1:300 000 человек [6, 7].

На сегодняшний день в России не существует единообразной специализированной сети липидных центров и/или кабинетов. Имеются лишь отдельные центры и специализированные клиники в крупных городах РФ (Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск, Самара). В городе Кемерово липидный центр на базе ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша» функционирует с сентября 2016 г. За два года на консультативный прием кардиолога-липидолога направлены 392 пациента. Из них у 189 (48,2%) пациентов выявлены тяжелые нарушения липидного обмена. А у 123 больных (65,1%) определен крайне высокий риск сердечно-сосудистых осложнений с недостижением целевых значений липидограммы. У 13 пациентов (6,6%) диагностирована вероятная и определенная СГХС, у 20 пациентов (10,6%) выявлена подтвержденная непереносимость статинов. Отдельная группа больных – 33 (17,5%) пациента с нескорректированной терапией гипертриглицеридемией.

При работе с пациентами кардиолог-липидолог оптимизирует назначенную медикаментозную терапию, однако у некоторых пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена необходимо назначение экстракорпоральных методов лечения. 10 июля 2018 г. в рамках реализации программы Поисковых научных исследований (ПНИ) Российской академии наук и Министерства науки и высшего образования РФ на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний состоялась апробация медицинской технологии гепарин-ЛНП преципитации (так называемого HELP-афереза) у больной с СГХС. Материал для статьи собран и проанализирован по итогам подписанного пациенткой информированного согласия и в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации.

В Липидный центр обратилась пациентка Г., 58 лет, пенсионер, для коррекции и подбора гиполипидемической терапии.

История настоящего заболевания. Артериальная гипертензия зарегистрирована с 2003 года, максимальные цифры артериального давления (АД) 180/100 мм рт.ст., адаптирована к АД 120/80 ммрт.ст. Диагноз «Гипертоническая болезнь» установлен амбулаторно. Клиники стенокардии не прослеживается, инфаркты миокарда (ИМ) отрицает. В 2013 г. перенесла ОНМК по ишемическому типу в вертебро-базилярном бассейне (ВББ) с обратимым неврологическим дефицитом. По цветному дуплексному сканированию (ЦДС) брахиоцефальных артерий (БЦА) отмечается атеросклеротическое поражение внутренней сонной артерии (ВСА) справа 25%, далее рекомендована консервативная тактика. Пациентка получает следующую терапию: кардиомагнил 75 мг, бисопролол 5 мг, аторвастатин 40 мг, торасемид 5 мг, олмесартан 10 мг. Нарушение липидного обмена регистрируется с 2003 г. (уровень общего холестерина достигал 7,8 ммоль/л), однако гиполипидемической терапии не назначалось. С 2013 г. после перенесенного сердечно-сосудистого события были назначены статины в максимальных дозах (оригинальный розувастатин 40 мг), на фоне приема которых достижения целевых значений ХС-ЛПНП не отмечалось, его значение сохранялось в пределах 4,5 ммоль/л, однако уровень трансаминаз увеличился (аспартатаминотрансфераза (АСТ) 141 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 108 Ед/л). Амбулаторным терапевтом была уменьшена доза оригинального розувастатина до 20 мг, на фоне приема которого отмечено снижение уровня АСТ до 80 Ед/л, АЛТ до 55 Ед/л, при этом показатели липидного спектра не снижались. Пациентке проведена смена статина, назначен оригинальный аторвастатин в дозе 80 мг, что вновь привело к повышению трансаминаз – АСТ 92 Ед/л, АЛТ 80 Ед/л. Учитывая данные результаты, терапевтом амбулаторно снижена доза аторвастатина до 40 мг в сутки. На фоне уменьшенной, средней терапевтической дозы статинов показатели липидного спектра сохранялись повышенными (общий холестерин (ХС) 8,8 ммоль/л, ХС-ЛПНП 6,2 ммоль/л), уровень трансаминаз пришел в норму. Таким образом, максимально переносимые пациенткой дозы аторвастатина – 40 мг, розувастатина – 20 мг. В августе 2017 г. кардиологом амбулаторно, по месту жительства, в дополнение к 40 мг аторвастатина был добавлен эзетемиб 10 мг, и пациентка направлена на консультацию в липидный центр.

Пациентка 26.12.2017 г. консультирована кардиологом-липидологом в липидном центре г. Кемерово. На фоне комбинированной гиполипидемической терапии (аторвастатин 40 мг+эзетемиб 10 мг) показатели липидограммы (от 26.10.2017) оставались крайне высокими: общий ХС 10 ммоль/л, триглицериды (ТГ) 2,0 ммоль/л, ХС-ЛПНП 8,1 ммоль/л, холестерин-липопротеины высокой плотности (ХС-ЛПВП) 1,02 ммоль/л, холестерин липопротеины очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) 0,92 ммоль/л, индекс атерогенности (ИА) 8,8. Учитывая перенесенное ОНМК в анамнезе, пациентка относится к категории крайне высокого риска, соответственно целевые значения липидного спектра следующие: общий ХС менее 4,0 ммоль/л, ТГ менее 1,7 ммоль/л, ХС-ЛПНП менее 1,5 ммоль/л, ХС-ЛПВП выше 1,2 ммоль/л. Принимая во внимание недостаточное снижение показателей липидограммы на фоне максимально допустимой терапии, определены показания для HELP-афереза. С согласия пациентки запланирована плановая госпитализация с целью проведения первого сеанса.

Анамнез жизни. Пациентка никогда не курила, алкоголь не употребляет. Хронические заболевания ранее не диагностированы. Наследственность по ССЗ отягощена: у отца ИМ в раннем возрасте (45 лет). Гемотрансфузий не проводилось. Аллергологический анамнез не отягощен. Травм, операций не было.

Данные объективного осмотра (на момент госпитализации в кардиологическое отделение – 10.07.2018). Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное, положение активное. Кожные покровы физиологической окраски, видимые слизистые – бледно-розовые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Вес – 84,0 кг, рост – 168 см, индекс массы тела (ИМТ) – 29,8 кг/м^2. Расчет ИМТ (индекс Кетле) проводился по формуле: ИМТ = вес (кг) / рост (м^2).

Дыхание везикулярное, проводится по всем отделам, хрипов нет во всех точках аускультации, частота дыхания – 15 в минуту. Перкуторно над всеми легочными полями ясный легочный звук.

Тоны сердца ясные, ритмичные, патологические шумы не выслушиваются. Верхушечный толчок не пальпируется. АД и пульс измерены трехкратно с интервалом 2 минуты на ведущей (левой) руке через 5 минут отдыха в положении сидя: 128/85 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) = пульс = 72 удара в мин.

Нарушений со стороны других органов и систем (пищеварительной, мочеполовой, неврологической системы, скелетно-мышечного аппарата, нарушений обмена веществ, новообразований) не выявлено.

При оценке специфических признаков нарушений липидного обмена ксантомы и ксантелазмы не обнаружены, имеется липоидная дуга роговицы, со слов пациентки отметила ее появление в 40 лет.

По результатам лабораторных исследований в день госпитализации значимых отклонений от нормы и наличие противопоказаний к проведению HELP-афереза не выявлено (**таблица 1**).

Отмечена гипергликемия и выраженная дислипидемия: общий ХС 10,4 ммоль/л, ТГ 2,14 ммоль/л, ХС-ЛПВП 1,21 ммоль/л, ХС-ЛПНП 8,0 ммоль/л, ХС-ЛПОНП 0,98 ммоль/л, аполипопротеин А (Апо-А) 0,74 ммоль/л, Апо-В 1,98 ммоль/л, ИА 7,6.

По данным электрокардиографии (ЭКГ) на момент поступления регистрируется синусовый ритм с ЧСС 74 удара в минуту, по миокарду умеренные изменения.

По данным эхокардиографии (**таблица 2**) систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) удовлетворительная, имеются признаки диастолической дисфункции 1 типа (Е/А=0,67, ВИР 99 мс).

С учетом наличия в анамнезе церебрального атеросклероза проведено ЦДС БЦА, где сохраняется поражение внутренней сонной артерии (ВСА) справа, гемодинамически незначимое (20%).

По результатам клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных данных сформулирован окончательный диагноз.

Основной диагноз. Дислипидемия II Б тип по Фредриксону. Определенная семейная гиперхолестеринемия (сумма баллов по шкале Dutch Lipid Clinic Network Criteria (DLCNC) – 11).

Фоновая патология. Гипертоническая болезнь III стадии, гипертрофия миокарда левого желудочка, риск 4.

Церебральный атеросклероз. Стеноз ВСА справа. Резидуальный период ОНМК по ишемическому типу в ВББ от 2013г.

Таким образом, пациентка имела показания к проведению HELP-афереза и не имела противопоказаний или ограничений к проведению данного метода экстракорпоральной гиполипи-

Таблица 1. Лабораторные данные на момент поступления в стационар

Table 1. Laboratory data at the baseline

Показатель *Indicator*	Значение *Value*	Референсные значения *Reference range*
Биохимический анализ крови ***Blood biochemistry analysis***		
Глюкоза, ммоль/л *Glucose, mmol/L*	6,8	4,1-5,9
Калий, ммоль/л *Potassium, mmol/L*	5,1	3,5-5,1
Натрий, ммоль/л *Sodium, mmol/L*	135	136-145
Креатинин, мкмоль/л *Creatinine, μmol/L*	88	45-84
Мочевина, ммоль/л *Urea nitrogen, mmol/L*	6,2	2,2-8,3
Билирубин (общий-прямой), мкмоль/л *Bilirubin (total and conjugated), μmol/L*	16,5-6,0	1,7-20 / 0-7,0
АСТ, Ед/л *Aspartate aminotransferase, U/L*	27	0-35
АЛТ, Ед/л *Alanine aminotransferase, U/L*	40	0-45
Общий белок, г/л *Total protein, g/L*	78	64-83
Общий анализ крови ***Complete blood count***		
Лейкоциты, 10^9/л *Leukocytes, 10^9/L*	5,9	4,0-8,8
Нейтрофилы, % *Neutrophils, %*	52,8	45-72
Лимфоциты, % *Lymphocytes, %*	35,2	18-40
Моноциты, % *Monocytes, %*	9	3-9
Эозинофилы, % *Eosinophils, %*	2	0-5
Базофилы, % *Basophils, %*	1	0-1
Эритроциты, 10^{12}/л *Erythrocytes, 10^{12}/L*	4,55	4-5,1
Гемоглобин, г/л *Hemoglobin, g/L*	140	132-164
Гематокрит, % *Hematocrit, %*	42	40-48
Тромбоциты, 10^9/л *Platelets, 10^9/L*	191	170-350
СОЭ, мм/ч *Erythrocyte sedimentation rate, mm/h*	10	2-15

Примечание: АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ - аланинаминотрансфераза, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

демической терапии. После получения полной информации и подписания информированного согласия пациентка была госпитализирована в стационар для выполнения афереза.

Процедура HELP-афереза выполнялась на аппарате Plasmat Futura («B.Braun», Германия). Суть методики состоит в том, что ХС-ЛПНП, холестерин и фибриноген в условиях кислой среды и присутствии высоких доз гепарина образуют преципитаты, которые удаляются путем фильтрации. Для этого плазма, полученная при перфузии крови через капиллярный плазмофильтр, смешивается с ацетатным буфером (pH 4,85) и гепарином (100 ЕД/мл) в режиме on-line. На фоне кислой среды (pH 5,12) образуются преципитаты, которые фильтруются и осаждаются на специальном фильтре. Затем происходит удаление избыточного количества гепарина на гепариновом адсорбере, а для восстановления кислотности до нормальных значений на конечном этапе проводится бикарбонатный диализ плазмы, после чего она возвращается в системный кровоток вместе с эритроцитарной массой, полученной на начальном этапе.

Таблица 2. Данные эхокардиографии при поступлении в стационар

Table 2. Echocardiography data at the baseline

КДР-КСР, см *Left ventricular end-diastolic diameter and left ventricular end-systolic diameter, cm*	4,8-3,2	ПЖ, см *Right ventricular diameter, cm*	1,8
КДО-КСО, мл *End-diastolic volume and end-systolic volume, mL*	108-41	МЖП-ЗСЛЖ, см *Interventricular septum thickness, cm*	1,1-1,1
ЛП, см *Left atrial diameter, cm*	3,8	УО, мл *Stroke volume, mL*	67
ФВ ЛЖ, % *Left ventricular ejection fraction, %*	62	ММ, г *Left ventricular mass, g*	193
Отделы сердца не изменены, локальная сократительная способность не нарушена *No structural heart alterations or decrease in myocardial contractility revealed*			
Митральный клапан не изменен, регургитации не выявлено *Mitral valve unaltered, no regurgitation detected*			
Диастолическая функция: пик E 45 см/с, пик A 67 см/с, отношение E/A 0,67, ВИР 99 мс. *Diastolic function: E-wave 45 cm/s, A-wave 67 cm/s, E/A ratio 0.67, isovolumic relaxation time 99 ms*			
Аортальный клапан: не изменен, трехстворчатый, Pmax 7 мм рт.ст. *Aortic valve: tricuspid, unaltered, P_{max} 7 mmHg*			
Трикуспидальный клапан: не изменен, регургитация 0-I степени *Tricuspid valve: unaltered, regurgitation grade 0-1*			
Клапан легочной артерии: не изменен, ДЛА ср: 9 мм рт.ст. *Pulmonary valve: unaltered, pulmonary wedge pressure 9 mmHg*			

Примечание: КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ПЖ – правый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, УО – ударный объем, ММ – масса миокарда, ВИР – время изоволюмического расслабления, ДЛА – давление в легочной артерии.

Использовали периферический вено-венозный доступ катетерами 16G, скорость кровотока составляла 80-100 мл/мин. Объем обработанной плазмы – 3000 мл за 4 часа.

Состояние больной во время процедуры было удовлетворительным, гемодинамика не страдала.

После проведения первого сеанса состояние пациентки без отрицательной динамики, оставлена в отделении под наблюдение дежурного кардиолога. Терапию продолжала принимать в прежнем объеме. За время наблюдения нежелательных явлений не отмечено. По результатам лабораторного контроля отмечено выраженное снижение показателей липидного спектра: общий ХС 4,4 ммоль/л, ТГ 2,18 ммоль/л, ХС-ЛПВП 0,94 ммоль/л, ХС-ЛПНП 2,7 ммоль/л, ХС-ЛПОНП 1,0 ммоль/л, Апо-А 0,67 ммоль/л, Апо-В 1,92 ммоль/л, ИА 3,7. Динамика показателей липидограммы до и после сеанса HELP-афереза представлена на **рисунке 1.**

Пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана из стационара с рекомендациями под наблюдение кардиолога по месту жительства. Определена дата следующей госпитализации для проведения повторного сеанса HELP-афереза.

Через 14 дней пациентка повторно госпитализируется в кардиологическое отделение, на момент поступления по результатам лабора-

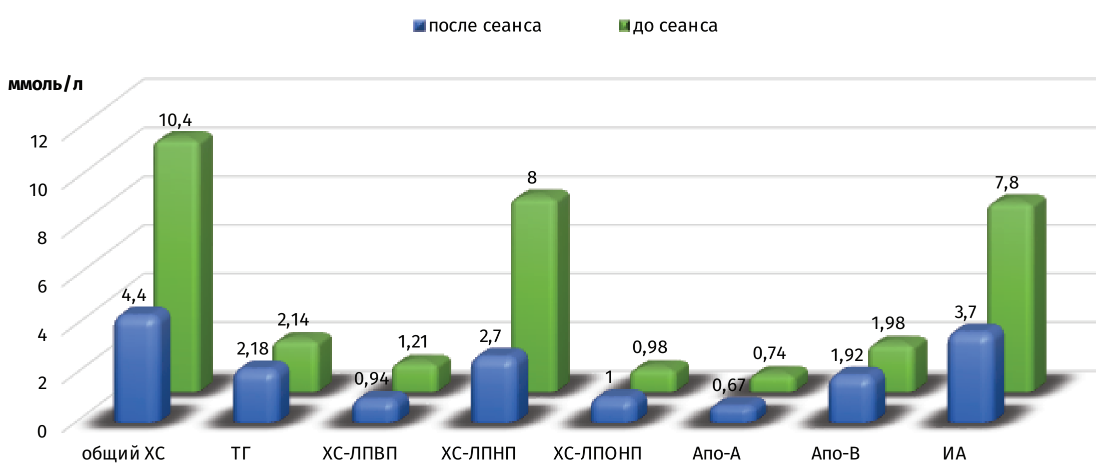

Рисунок 1. Динамика показателей липидного спектра после первого сеанса ЛНП-афереза

Figure 1. Dynamic alterations of blood lipids after the first session of low-density lipoprotein cholesterol apheresis

торных и инструментальных обследований без существенных изменений. Однако обращает на себя внимание, что показатели липидограммы практически «вернулись» к исходным высоким значениям: общий ХС 8,7 ммоль/л, ТГ 2,61 ммоль/л, ХС-ЛПВП 1,35 ммоль/л, ХС-ЛПНП 6,5 ммоль/л, ХС-ЛПОНП 1,19 ммоль/л, Апо-А 1,17 ммоль/л, Апо-В 1,93 ммоль/л, ИА 5,4.

Согласно ранее описанной методике пациентке проведен второй сеанс ЛНП-афереза, без осложнений. За время наблюдения нежелательных явлений и ухудшения состояния не отмечено. При повторной оценке липидного спектра отмечено снижение показателя ХС-ЛПНП, однако он по-прежнему не достигает целевых значений. Динамика показателей липидограммы во время второй госпитализации представлена **на рисунке 2.**

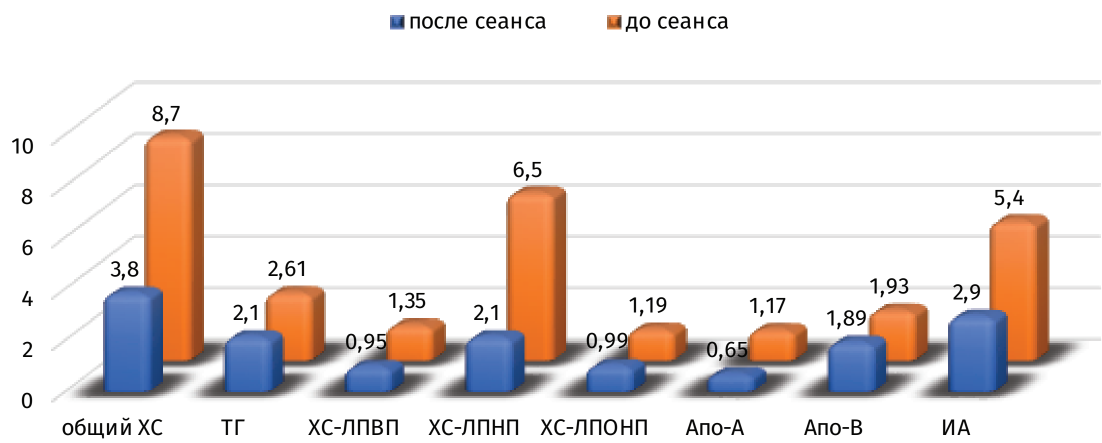

Рисунок 2. Динамика показателей липидного спектра после второго сеанса ЛНП-афереза

Figure 2. Dynamic alterations of blood lipids after the second session of low-density lipoprotein cholesterol apheresis

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями и обязательным приемом статинов на амбулаторном этапе под наблюдением кардиолога по месту жительства.

Через месяц после проведенного лечения – повторная консультация в липидном центре с результатами липидного спектра, на фоне приема липримара 40 мг и эзетрола 10 мг, показатели которого остаются повышенными: общий ХС 7,85 ммоль/л, ТГ 1,07 ммоль/л, ХС-ЛПВП 1,06 ммоль/л и ХС-ЛПНП 6,3 ммоль/л, ИА 6,4, что свидетельствует о наличии у пациентки достаточно агрессивной формы СГХС.

Пациентке оформлены документы в департамент охраны здоровья населения Кемеровской области на комиссию по выделению адресной помощи для финансирования дальнейших сеансов HELP-афереза**.**

Обсуждение

Диагноз СГХС – это клинический диагноз, устанавливаемый на основании 5 критериев: семейный анамнез, клинические данные раннего развития ССЗ, обнаружение объективных признаков гиперхолестеринемии (ксантомы, ксантелазмы и липоидная дуга роговицы), очень высокие уровни ХС-ЛПНП при нескольких измерениях и/или наличие мутации, определенной генетическими методами диагностики [7]. Подробно данные критерии представлены в **таблице 3**.

При выявлении СГХС важно как можно скорее начать комплексное лечение, направленное на нормализацию значений липидограммы. Все пациенты и члены их семей должны пройти курс обучения по коррекции образа жизни, который включает в себя отказ от курения, изменение питания и повышение физической активности [7]. Помимо немедикаментозных методов терапии взрослым следует назначить препараты для снижения уровня ХС-ЛПНП в максимально переносимой дозировке. Терапией первой линии в лечении СГХС являются статины как наиболее изученный класс препаратов в профилактике ССЗ [7]. Применение статинов позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых событий и ранней смерти [7]. При неэффективности терапии статинами у пациентов с СГХС используется комбинация максимально переносимых доз статинов с эзетемибом или фенофибратом (при наличии повышенного уровня ТГ и сниженного уровня ХС-ЛПВП) [7]. При неэффективности такого подхода актуальным является применение в дополнение к комбинированной медикаментозной терапии более агрессивных стратегий терапии в виде назначения биотехнологических препаратов (ингиби-

Таблица 3. Голландские диагностические критерии для диагностики гетерозиготной формы СГХС

Table 3. Dutch Lipid Clinic Network Criteria to diagnose heterozygous familial hypercholesterolemia

Семейный анамнез Family history	
А. Родственник 1-й степени родства с ранней (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) ИБС или другим сосудистым заболеванием *или* родственник 1-й степени родства с ХС ЛНП > 95-го процентиля A. First-degree relative with coronary artery disease diagnosed at < 55 years of age (males) or < 60 years of age (females) or first-degree relative with low-density lipoprotein cholesterol level > 95th percentile	1
Б. Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы *или* дети до 18 лет с ХС ЛНП > 95-го процентиля B. First-degree relative with xanthoma tendinosum and/or lipid keratopathy or children < 18 years of age with low-density lipoprotein cholesterol level > 95th percentile	2
История заболевания Anamnesis morbi	
А. У пациента ранняя (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) ИБС A. Coronary artery disease diagnosed at < 55 years of age (males) or < 60 years of age (females)	2
Б. У пациента раннее (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) развитие атеросклеротического поражения церебральных/периферических сосудов B. Cerebral or peripheral atherosclerosis diagnosed at < 55 years of age (males) or < 60 years of age (females)	1
Физикальное обследование Physical examination	
А. Ксантомы сухожилий A. Xanthoma tendinosum	6
Б. Липоидная дуга роговицы в возрасте до 45 лет B. Lipid keratopathy diagnosed at < 45 years of age	4
Лабораторный анализ Laboratory measurements	
А. ХС ЛНП > 8,5 ммоль/л A. Low-density lipoprotein cholesterol level > 8.5 mmol/L	8
Б. ХС ЛНП 6,5 – 8,5 ммоль/л B. Low-density lipoprotein cholesterol level 6.5 – 8.5 mmol/L	5
В. ХС ЛНП 5 – 6,4 ммоль/л C. Low-density lipoprotein cholesterol 5 – 6.4 mmol/L	3
Г. ХС ЛНП 4 – 4,9 ммоль/л (ХС ЛНП и ТГ – в норме) D. Low-density lipoprotein cholesterol 4.9 – 6.4 mmol/L	1
Анализ ДНК DNA analysis	
А. Имеется функциональная мутация гена ЛНП-Р A. Functional mutation within the *LDLR* gene	8
Диагноз СГХС Diagnosis of familial hypercholesterolemia	
Определенный Certain	> 8 баллов> 8 points
Вероятный Probable	6 – 8 баллов 6-8 points
Возможный Possible	3 – 5 баллов 3-5 points
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ЛНП-Р – рецептор к липопротеиду низкой плотности; СГХС – семейная гиперхолестеринемия.	

торы PCSK9) или применения методов экстракорпорального лечения, таких как аферез липопротеидов низкой плотности (ЛНП-аферез) [8].

Ингибиторы PCSK9 – это новый класс препаратов, показавший достаточно высокую эффективность и безопасность в ряде крупных клинических исследований. В настоящее время активно изучаются несколько подходов к блокированию недавно выявленного еще одного ключевого белка атерогенеза – PCSK9:

1) применение моноклональных антител (алирокумаб, эволокумаб);

2) введение пептидомиметиков PCSK9;

3) применение антисмысловых олигонуклеотидов (ALN-PCS);

4) использование малых молекул ингбиторов PCSK9 (SX-PCSK9).

На сегодняшний день наиболее изученным и вышедшим на фармацевтический рынок является подход с использованием моноклональных антител для ингибирования PCSK9.

Ряд крупных рандомизированных клинических исследований продемонстрировал, что назначение препаратов данной группы приводит к выраженному снижению уровня ХС-ЛПНП более чем на 60% [9, 10]. Опыт применения ингибиторов PCSK9 в г. Кемерово также показал выраженное снижение более чем на 60% уровня ХС-ЛПНП у пациентов как с СГХС, так и у пациентов крайне высокого риска с недостижением целевых значений ХС-ЛПНП на фоне максимально переносимой терапии, при этом на фоне терапии ингибиторами PCSK9 в 83% случаев были достигнуты целевые значения ХС-ЛПНП [11].

Помимо новых классов медикаментозных препаратов методом выбора в лечении пациентов с гетерозиготной и гомозиготной формой СГХС, не поддающейся терапии статинами, а также у пациентов детского возраста с СГХС (когда возраст является противопоказанием для назначения статинов и/или эзетимиба, ингибиторов PCSK9) должна рассматриваться экстракорпоральная терапия [8].

Аферез липопротеинов низкой плотности (ЛНП-аферез) представляет собой группу селективных методов экстракорпоральной гемокоррекции, позволяющих селективно и эффективно удалять из циркулирующего кровотока холестерин и атерогенные липопротеины. Существует 6 методов ЛНП-афереза, основанных на разных технологиях и на различных свойствах атерогенных липопротеинов для их удаления: каскадная плазмофильтрация, липидная фильтрация, гепарин-индуцированная преципитация липопротеинов, аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеинов, иммуносорбция липопротеинов [8]. Выбор предпочтительного метода ЛНП-афереза определяется особенностями конкретного пациента и возможностями лечебного учреждения.

Впервые о применении сорбента в экстракорпоральном лечении при гиперхолестеринемии упоминается в 1976 г. группой ученых под руководством P.J. Lupien [12]. В России о данном направлении лечения гиперхолестеринемии сообщалось в работах Ю.М. Лопухина [13]. В последующем развитие экстракорпоральных методов лечения дислипидемии шло в направлении создания специфичных методов элиминации ХС-ЛПНП. В 1981 г. были созданы иммуносорбционные колонки, позволяющие селективно извлекать только ХС-ЛПНП из плазмы человека [14]. Чуть позже (1983 г.) в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе Покровским С.Н. и соавторами был разработан иммуносорбент с поликлональными антителами для ЛНП-афереза [15].

Эффективность данного метода гиполипидемической терапии продемонстрирована в многочисленных исследованиях. Так, Коноваловым Г.А. отмечено, что длительное применение (в течение 1,5-2 лет) ЛНП-афереза у пациентов с тяжелыми формами СГХС приводит к выраженному гиполипидемическому эффекту в среднем на 50-85%. При этом отмечено повышение концентрации ХС-ЛПВП на 24%, а уровни фибриногена и С-реактивного белка достигали нормальных значений, а через 12-18 месяцев лечения восстанавливалась функция эндотелия сосудов [16]. В литературе имеется указание на способность ЛНП-афереза не только предотвращать развитие новых атеросклеротических поражений коронарных и других артерий, но и вызвать регресс уже имеющихся атеросклеротических бляшек [8].

В приведенном нами клиническом наблюдении можно отметить также выраженный, но не стойкий, гиполипидемический эффект данного метода терапии. Отмечена хорошая переносимость лечения с отсутствием серьезных осложнений, как в настоящем клиническом наблюдении, так и по данным литературы [8, 16]. Процедуры HELP-афереза, как одна из разновидностей экстракорпоральной гиполипидемической терапии, используются достаточно давно, в проведенных проспективных многоцентровых исследованиях с 1990-1994 гг. было показано, что в группе пациентов с ИБС, получающих HELP-аферез с интервалом в две недели, отмечено снижение количества коронарных событий на 85% [17] по сравнению с пациентами, находящимися только на медикаментозной терапии. Несмотря на снижение атерогенных ЛПНП, аферез не оказывает влияния на секрецию и катаболизм АпоВ [17]. Поэтому проведение процедуры HELP-афереза на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозировках значимо улучшает эффективность комплексного воздействия на все параметры липидограммы, особенно у пациентов с тяжелыми формами СГХС [8, 17]. При этом важно понимать, что только продолжительное лечение приводит к стабильному снижению и более длительному контролю показателей липидного спектра, в частности ХС-ЛПНП на 20-40% [8, 17]. Аферез в зависимости от типа используемых расходных колонок может проводиться не только для удаления из крови избытка ЛПН, но и для элиминации ТГ, липопротеина (а) – Лп(а).

Описано, что данный метод улучшает реологические свойства крови, что позволило применять его для профилактики окклюзии сосудов у пациентов после коронарного шунтирования и чрескожного коронарного вмешательства со стентированием коронарной артерии, а также у пациентов с периферическим атеросклерозом [8, 17]. Помимо кардиологической практики, данный метод используют при тромботических окклюзиях глазных артерий, при острой сенсорной тугоухости и для улучшения перфузии головного мозга [8, 17].

В настоящем клиническом наблюдении можно отметить снижение уровня ХС-ЛПВП непосредственно после проведения процедуры, что можно объяснить гемодилюцией при проведении афереза, а также активацией печеночной триглицерид-липазы и снижением активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы [17]. В последующем уровень ХС-ЛПВП восстанавливается, и по данным литературы отмечено, что длительное применение HELP-афереза приводит к стойкому увеличению данного показателя [8, 17].

Существуют ограничения широкого применения данного метода терапии, что обусловлено инвазивностью процедуры, необходимостью ее проведения в специализированных центрах с соответствующим оснащением, а также, конечно, стоимостью данного метода лечения и необходимостью поиска постоянного источника финансирования процедур.

Источник финансирования: Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ по статье расходов на проведение Поисковых научных исследований (ПНИ) № 12_2017 г. «Комплексное лечение пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена с применением плазмафереза и ингибиторов PCSK9» на базе НИИ КПССЗ.

Acknowledgements: The study was funded by Ministry of Edication and Science of the Russian Federation as Change-Promoting Research № 12_2017 «Complex treatment of the patients with severe lipid metabolism disorders using plasmapheresis and PCSK9 inhibitors» in Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

Литература / References:

1. Cardiology: A National Guideline. Shlyakhto EB [Ed]. 2nd Ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. Russian (Кардиология: национальное руководство / под ред. Е.В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015).
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) case-control study. Lancet. 2004; 364: 937-952.
3. Boytsov SA. Prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular prevention quality in primary healthcare in Russia and European countries: EURIKA Study results. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012; 11 (1): 11-16. Russian (Бойцов С.А. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в Европейских странах (по результатам исследования EURIKA) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11. №1. С. 11-16).
4. Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Preventive Medicine 2013; 16 (6): 25-34 Russian. (Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В., Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования // Профилактическая медицина. 2013. Т. 16. № 6. С. 25-34).
5. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian

population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13 (6): 4–11. Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. №6. С. 4-11).

6. Maksimov SA, Indukaeva EV, Skripchenko AE, Cherkass NV, Pavlova SV, Artamonova GV. Prevalence of major factors of cardiovascular risk in Kemerovo region: results of multicenter epidemiological research «ECVE-RF». Medicine in Kuzbass. 2014; 13 (3): 36-42. Максимов С.А., Индукаева Е.В., Скрипченко А.Е., Черкасс Н.В., Павлова С.В., Артамонова Г.В. Распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска в Кемеровской области: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ЭССЕ-РФ» // Медицина в Кузбассе. 2014. Т. 13. №3. С. 36-42).
7. Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Bazhan SS, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017; 3: 5-22. Russian (Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017. №3. С. 5-22).
8. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J Clin Apher 2016; 31 (3):149-162.
9. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P, et al. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab to control. Circulation. 2016; 134 (24): 1931-1943.
10. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgozoglu L, Wood D, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – Findings from the EUROASPIRE IV survey. Atherosclerosis. 2016; 246: 243-250.
11. Pecherina TB, Khorlampenko AA, Gorbunova EV, Strokolskaya IL, Kashtalap VV. Clinical case of a patient with heterozygous family hypercholesterolemia. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017; 6 (4): 155-168. Russian (Печерина Т.Б., Хорлампенко А.А., Горбунова Е.В., Строкольская И.Л., Кашталап В.В. Клиническое наблюдение пациента с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017. Т. 6. №4. С. 155-168). https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-155-168
12. Lupien PJ, Moorjani S, Awad J. A new approach to the management of familial hypercholesterolaemia: Removal of plasma-cholesterol based on the principle of affinity chromatography. Lancet. 1976; 1: 1261-1265.
13. Lopukhin UM, Andrianova IP, Rabovskiy AV. Affinity sorbent for binding atherogenic lipoproteins. Cardiology. 1986; 26: 54-60. Russian (Лопухин Ю.М., Андрианова И.П., Рабовский А.В. Аффинный сорбент для связывания атерогенных липопротеидов // Кардиология. 1986. № 26. С. 54-60).
14. Stoffel W, Borberg H, Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia. Lancet. 1981; 2: 1005-1007
15. Pokrovsky SN, Sussekov AV, Adamova Iyu, Afanasieva OI, Benevolenskaya GF, Konovalov GA, et al. Development of immunosorbents for apoB-containing lipoproteins apheresis. Artif Org. 1995; 19: 500-505.
16. Konovalov G.A., Kukharchuk V.V., Pokrovsky S.N. Extracorporeal treatments of refractory dyslipidemia. Vestnic “MEDSI”. 2009; 3: 13-23. Russian (Коновалов Г.А., Кухарчук В.В., Покровский С.Н. Экстракорпоральные методы лечения рефрактерных дислипидемий. Вестник «МЕДСИ». 2009; (3): 13-23).
17. Safarova MS, Afanasieva OI. Application of lipoprotein apheresis in atherosclerosis and its complications. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2014; 2: 5-16. Russian (Сафарова М.С., Афанасьева О.И. Применение афереза липопротеидов при атеросклерозе и его осложнениях // Атеросклероз и дислипидемии. 2014. Т. 2. С. 5-16).

Сведения об авторах

Барбараш Ольга Леонидовна, *доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.*
Вклад в статью: *общее авторство концепции высокотехнологичной помощи пациентам с семейной гиперхолестеринемией, редактирование текста статьи.*
ORCID: *0000-0002-4642-3610*

Федорова Наталья Васильевна, *кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, врач-кардиолог кардиологического отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», кардиолог-липидолог ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический*

Authors

Prof. Olga L. Barbarash, *MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation*
Contribution: *conceived and designed the study; wrote the manuscript.*
ORCID: *0000-0002-4642-3610*

Dr. Natalia V. Fedorova, *MD, PhD, Researcher, Laboratory for Pathophysiology of Atherosclerosis, Division for Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; Cardiologist, Cardiology Unit, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; Cardiologist-Lipidologist, Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation*
Contribution: *provided the medical care; wrote the manuscript.*

кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», г. Кемерово, Россия.
Вклад в статью: *отбор пациентов в поисковое научное исследование, обработка результатов исследования, написание текста статьи.*

Кашталап Василий Васильевич*, доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», г. Кемерово, Россия.*
Вклад в статью: *научное руководство работой липидного центра г. Кемерово, написание части статьи, редактирование текста статьи.*
ORCID: *0000-0003-3729-616X*

Корнелюк Роман Александрович*, научный сотрудник лаборатории критических состояний отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», ассистент кафедры травматологии с курсом реанимации, медицинской реабилитации и физической культуры ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.*
Вклад в статью: *выполнение сеансов афереза, участие в написании статьи, редактирование текста статьи.*
ORCID: *0000-0002-2654-2727*

Астафурова Олеся Эдуардовна*, студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, медицинская сестра ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», г. Кемерово, Россия.*
Вклад в статью: *участие в статистической обработке результатов исследования.*

Шукевич Дмитрий Леонидович*, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией критических состояний отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», профессор кафедры травматологии с курсом реанимации, медицинской реабилитации и физической культуры ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.*
Вклад в статью: *освоение метода ЛПН-афереза, выполнение сеансов афереза, написание части статьи, редактирование текста статьи.*
ORCID: *0000-0001-5708-2463*

Груздева Ольга Викторовна*, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных*

Dr. Vasiliy V. Kashtalap*, MD, PhD, Head of the Laboratory for Pathophysiology of Atherosclerosis, Division for Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; Associate Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; Anesthesiologist-Reanimatologist, Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation*
Contribution: *wrote the manuscript.*
ORCID: *0000-0003-3729-616X*

Dr. Roman A. Kornelyuk*, MD, Researcher, Laboratory for Critical Care Medicine, Division for Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; Anesthesiologist-Reanimatologist, Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation; Assistant Professor, Department of Traumatology, Medical Rehabilitation, and Physical Culture, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation*
Contribution: *provided the medical care; wrote the manuscript.*
ORCID: *0000-0002-2654-2727*

Ms. Olesya E. Astafurova*, Nurse, Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation*
Contribution: *performed the statistical analysis.*

Prof. Dmitriy L. Shukevich*, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory for Critical Care Medicine, Division for Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; Professor, Department of Traumatology, Medical Rehabilitation, and Physical Culture, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation*
Contribution: *provided the medical care; wrote the manuscript.*
ORCID: *0000-0001-5708-2463*

Dr. Olga V. Gruzdeva*, MD, PhD, Head of the Laboratory for Homeostasis Research, Division of Cardiovascular Diagnostics, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; Associate Professor, Department of Medical Biochemistry, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation*
Contribution: *performed laboratory measurements; wrote the manuscript.*
ORCID: *0000-0002-7780-829X*

проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доцент кафедры медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.
Вклад в статью: *выполнение лабораторных исследований, написание части статьи, редактирование текста статьи.*
ORCID: *0000-0002-7780-829X*

Корреспонденцию адресовать:
Федорова Наталья Васильевна,
650002, г. Кемерово, б-р Сосновый бульвар, д. 6
E-mail: BNatalia88@mail.ru

Corresponding author:
Dr. Natalia V. Fedorova,
6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation
E-mail: BNatalia88@mail.ru

Для цитирования:
Барбараш О.Л., Федорова Н.В., Кашталап В.В., Корнелюк Р.А., Астафурова О.Э., Шукевич Д.Л., Груздева О.В. Клиническая апробация метода HELP-афереза у пациентки с определенной семейной гиперхолестеринемией. Фундаментальная и клиническая медицина. 2018. Т. 3, № 4. С. 114-126.

For citation:
Olga L Barbarash, Natalia V Fedorova, Vasiliy V Kashtalap, Roman A Kornelyuk, Olesya E Astafurova, Dmitriy L Shukevich, Olga V Gruzdeva. Clinical application of HELP-apheresis in female patient with familial hypercholesterolemia. Fundamental and Clinical Medicine. 2018; 3 (4): 114-126.

Статья поступила: 28.10.2018

Принята в печать: 30.11.2018