Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «12» декабря 2014 года
протокол № 9

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ОПЕРАТИВНОГО И ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ УДАЛЕНИЕ ЛИПИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

I.ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Экстракорпоральное удаление липидов низкой плотности

2.Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10:
E78.0 Чистая гиперхолестеринемия
Семейная гиперхолестеринемия
Гиперлипопортеинемия Фредриксона, тип IIa
Гипер-бета-липопротеинемия
Гиперлипидемия, группа A
Гиперлипопротеинемия с липопротеинами низкой плотности
E78.1 Чистая гиперглицеридемия
Эндогенная гиперглицеридемия
Гиперлипопортеинемия Фредриксона, тип IV
Гиперлипидемия, группа B
Гиперпре-бета-липопротеинемия
Гиперлипопротеинемия с липопротеинами очень низкой плотности
E78.2 Смешанная гиперлипидемия
Обширная или флотирующая бета-липопротеинемия
Гиперлипопортеинемия Фредриксона, типы IIb или III
Гипербеталипопротеинемия с пре-бета-липопротеинемией
Гиперхолестеринемия с эндогенной гиперглицеридемией
Гиперлипидемия, группа C
Тубоэруптивная ксантома Ксантома туберозная
E78.3 Гиперхиломикронемия
Гиперлипопортеинемия Фредриксона, типы I или V
Гиперлипидемия, группа D
Смешанная гиперглицеридемия

E78.4 Другие гиперлипидемии
Семейная комбинированная гиперлипидемия
E78.5 Гиперлипидемия неуточненная
E78.6 Недостаточность липопротеидов
А-бета-липопротеинемия
Недостаточность липопротеидов высокой плотности
Гипо-альфа-липопротеинемия
Гипо-бета-липопротеинемия (семейная)
Недостаточность лецитинхолестеринацилтрансферазы
Танжерская болезнь
E78.8 Другие нарушения обмена липопротеидов
E78.9 Нарушения обмена липопротеидов неуточненные
I 70.2 Атеросклероз артерий конечностей
I 70.8 Атеросклероз других артерий
I 70.9 Генерализованный и неуточненный атеросклероз
I 73.9 Болезнь периферических сосудов неуточненная

4. Сокращения, используемые в протоколе

HELP – Heparin-induced Extracorporeal Lipoprotein Precipitation (Гепарин – индуцированная Экстракорпоральная Преципитация Липопротеидов)
АЛТ– аланинтрансаминаза
АСТ– аспартаттрансаминаза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВНОК – всероссийское научное общество кардиологов
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ГЛП – гиперлипопротеинемия
ГТГ – гипертриглицеридемия
ГХС – гиперхолестеринемия
ЕД – единица
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИФА – иммуноферментный анализ
ИС – иммуносорбция
ЛПВП – липопротеид высокой плотности
ЛПНП – липопротеид низкой плотности
ЛПОНП – липопротеид очень низкой плотности
МНО – международное нормализованное отношение
ОАК – общий анализ крови
ПВ – протромбиновое время
СГХ – семейная гиперхолестеринемия
СРБ – С реактивный белок
ТВ – тромбиновое время
ТГ – триглицериды
ХМ – хиломикроны
ХС – холестерин

5.Дата разработки протокола: 2014 год.

6.Категория пациентов: Пациенты с гиперхолестеринемией и дислипидемией резистентные к медикаментозной терапии.

7.Пользователи протокола: кардиологи, нефрологи, эндокринологи, терапевты.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение:

Экстракорпоральное удаление липидов низкой плотности (аферез липопротеидов низкой плотности) – метод аппаратного удаления липопротеидов низкой плотности (ЛНП), являющихся основной причиной заболевания атеросклерозом. Метод основан по механизму каскадной плазмафильтрации, липопреципитации и плазмасорбции. При этом используется гепарин и различные значения pH, в результате этого в плазме крови происходит селективное осаждение липопротеидов низкой плотности, которые удаляются посредством мембранной фильтрации, а плазма очищается от гепарина и возвращается в кровь пациента. В литературе чаще встречается термин **HELP** терапия [1,2].

9. Классификация методов экстракорпоральное удаление липидов низкой плотности (2,3).

Виды методик экстракорпорального удаления липидов:

№	По методу	Определение
1.	**ИС (иммуносорбция) или аферез ЛПНП**	*Процедура основана на методе иммуносорбции. Плазма протекает поочередно через две селективные иммуносорбционные колонки который удалять из плазмы пациента атерогенные ЛПНП, а также ЛП(а), сохраняя при этом в плазме необходимые организму компоненты: белки, ферменты, гормоны, витамины,ЛПВП.*
2.	**Каскадная плазмафильтрация**	*Выполняется путем отделения плазмы на сепараторе, которая затем протекает через плазменный фильтр, разделяясь на концентрат, содержащий ЛПНП, ЛП(а), триглицериды, фибриноген и плазмофильтрат, содержащий всеостальные компоненты плазмы крови меньшего размера, включая ЛПВП, IgG, которые вместе с эритроцитами возвращаются пациентам.*
3.	**Преципитация ЛПНП гепарином (HELP)**	*Метод основан на свойстве гепарина при определенных условиях осаждает липиды и липопротеины, фибриноген, СРБ и ряд других биохимических параметров. Этот вид лечения получил широкое распространение во всем мире и применяется в 125 центрах Европы, Азии и Америки.*
4.	**Аферез ЛПНП на декстран-сульфат (ДС) целлюлозе**	*Метод позволяет удалять из протекающей через декстран - сульфатный сорбент плазмы крови ЛПНП, ЛПОНП и ЛП (а).*
5.	**Прямая адсорбция ЛПНП из крови (DALI)**	*Кровь с экстракорпоральным контуром протекает через сорбент, который связывает ХС ЛПНП с ЛП(а), приводя к уменьшению их концентрации в среднем на 60–70% без изменения уровня ХС ЛПВП и фибриногена.*

6.	**Плазмаферез**	*Метод заключается в разделении крови на клеточные элементы и плазмы с помощью плазмофильтра или центрифужным методом. Клеточные элементы обратно возвращается пациенту, а отделенная плазма утилизируется специальный собирательный мешок, тем самым удаляется липопротеиды вместе с плазмой.*

Градация показателей липидного профиля в крови по ATP-III (2001)

Показатель	**Интерпретация результата**
Общий холестерин мг/дл (ммоль/л)	
< 200 (5,17)	Желаемое содержание
200-239 (5,17 – 6,18)	Пограничные значения
≥ 240 (6,20)	Высокое содержание
ЛПНП мг/дл (ммоль/л)	
< 100 (2,58)	Оптимальное содержание
100–129 (2,58–3,33)	Пограничные значения
130–159 (3,36–4,11)	Выше нормальных значений
160–189 (4,13–4,88)	Высокое содержание
≥ 190 (4,91)	Очень высокое
ЛПВП мг/дл (ммоль/л)	
< 40 (1,03)	Низкое содержание
≥ 60 (1,55)	Высокое содержание
Триглицериды мг/дл (ммоль/л)	
< 150	Желаемое содержание
150–199 (1,695–2,249)	Выше нормальных значений

ATP-III (Adult Treatment Panel – ATP-III) - Национальной Образовательной программы по холестерину США

Диагноз дислипидемий, гиперлипопротеинемии и гиперлипидемии не является самостоятельным, а должен быть включенным в основной клинический диагноз сердечно-сосудистого заболевания.

10. Цель проведения процедуры/вмешательства:

Цель данной терапии состоит в снижении общего усредненного уровня холестерина на 45-55%, ЛПНП на 40-60%, ЛП (А) на 40-60%.

10. Показания и противопоказания к процедуре/ вмешательству:

10.1 Показания к процедуре/ вмешательству:

Показания к проведению процедуры экстракорпорального удаления липидов низкой плотности (**LDL apheresis**) определяется согласно руководству Американской ассоциации афереза изданной в 2013 году (**ASFA-2013) [4]**

Категории показания к терапевтическому плазмаферезу согласно руководству Американской ассоциации афереза (ASFA-2013)

Категория	**Описание**
I	Заболевания, при которых плазмаферез применяется в качестве первой линии терапии, либо в качестве отдельного метода лечения или в сочетании

	с другими видами лечения.
II	Заболевания, при которых плазмаферез применяется в качестве второй линии терапии, либо как отдельного метода лечения или в сочетании с другими видами лечения.
III	Оптимальная роль плазмафереза для лечения не установлено. Принятие решений должно быть индивидуальным.
IV	Заболевания, при котором применение плазмафереза доказана не эффективностым или вредным согласно опубликованным данным. Однако, экспертный совет организации утверждает, что желательно применение плазмафереза при этих случаях.

Градация рекомендаций, принятые от Guyatt и коллеги [5].

Рекомен-дация	**Описание**	**Методологическое качество подтверждающих документов,**	**Примечание**
Класс 1A	Сильная рекомендация, высокое качество доказательство	РКИ без важных ограничений или неопровержимые доказательства из наблюдений исследования	Сильная рекомендация, можно применить для большинства пациентов в большинстве случаев без оговорки
Класс 1B	Сильная рекомендация, среднее качество доказательство	РКИ с важных ограничений (Противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные) или исключительно убедительные доказательства от наблюдательные исследования	Сильная рекомендация, может обратиться в большинство пациентов в большинстве случаев без оговорки
Класс 1C	Сильная рекомендация, некачественное или очень низкое качество доказательство	Наблюдательные исследования или серии случаев	Сильная рекомендация, но может изменить когда более высокое качество доказательств становится доступным
Класс 2A	Слабая рекомендация, высокое качество доказательств	РКИ без важных ограничений или неопровержимые доказательства от наблюдательных исследований	Слабый рекомендация, лучше действие могут отличаться в зависимости от обстоятельств или patients'or общественных ценностей
Класс 2B	Слабая рекомендация, умеренное качество доказательство	РКИ с важных ограничений (Противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточными) или исключительно убедительные доказательства от наблюдений исследования	Слабый рекомендация, лучше действие может отличаться в зависимости от обстоятельств или пациентов или общественные ценности

Класс 2С	Слабая рекомендация, некачественное или очень низкое качество доказательство	Наблюдательные исследования или серии случаев	Очень слабые рекомендации; другие альтернативы могут быть в равной степени разумно

Показания к проведению процедуры экстракорпорального удаления липидов низкой плотности (LDL apheresis)

Название болезни	**Состояние болезни**	**Категория**	**Класс**
Семейная гиперхолестеринемия	Гомозиготная Гетерозиготная	I II	1A 1A
Липопротеин (а) гиперлипопротеинемия	-----	II	1B
Заболевания периферических сосудов	-----	III	2C

Следующие показания для проведения одобрены ***FDA (Американское управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов):***

1. функциональные гомозиготы с ЛПНП > 13 ммоль/л
2. функциональные гетерозиготы без диагностичекого сердечно-сосудистого заболевания, но ЛПНП > 7,77 ммоль/л
3. функциональные гетерозиготы, но с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, и ЛПНП > 5,18 ммоль/л.

Показания ***Международной экспертной группы*** по СГХ (Испания) включают:

1. гомозиготы СГХ и гетерозиготы с симптомами ишимической болезни сердца, у которых ЛПНП > 4,2 ммоль/л или уменьшается на < 40% несмотря на максимальное медицинское вмешательство.

Критерии ***Немецкого федерального комитета врачей и фондов медицинского страхования*** включают:

1. гомозиготы ХСГ и тяжелую гиперхолестеринемию, при которой максимальная диета и медикаментозное лечение в течении более чем 1 года не помогли в достаточной степени понизить холестерин.

Критерии ***HEART-UK*** включают (Великобритания):

1. гомозиготы ХСГ, у которых ЛПНП уменьшен на < 50% и/или > 9 ммоль/л медикаментозным лечением;
2. гетерозиготы ХСГ или генетическая предрасположенность, подтвержденная объективными признаками прогрессирования ИБС и ЛПНП > 5,0 ммоль/л или уменьшается на < 40% на медикаментозное лечение;
3. прогрессирующая ИБС, тяжелая гиперхолестеренемия, и ЛП (а) > 3,3 ммоль/л, у которых ЛПНП остаются высокими, несмотря на медикаментозное лечение;

Критерии ***Европейского общества атеросклероза***:

1. невозможность достичь уровня ЛП (а) менее чем 2,77 ммоль/л.

Также лечение могут получать пациенты без СГХ, но с очень высоким ЛПНП или ЛП (а), не отвечающие на традиционную терапию или не переносящие ее. Во время беременности, уровень ЛПНП у людей с СГХ может повышаться до критического уровня, что может поставить под угрозу маточно-планцетарное кровоснабжение. В Японии министерства здравоохранения, утвердило применение LDL афереза при периферических сосудистых заболеваниях (10 процедуры в менее 8 недель), по классификации Фонтена II и выше (перемежающаяся хромота 2 стадии и выше), или когда хирургическое лечение недоступно или традиционная терапия не является эффективными.

10.2 Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- Непереносимость экстракорпорального кровообращения;
- Пациенты (дети) весом менее 20 кг;
- Кровоточивость или невозможность использования гепарина;
- Аллергия на компоненты процедуры;
- Выраженные нарушения гемодинамики, сердечная недостаточность, тяжелая аритмия, аневризма аорты, декомпенсированные пороки сердца.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий
Основные диагностические исследования:

- общий анализ крови (6 параметров);
- липидный профиль сыворотки крови (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТГ);
- Коагулограмма (МНО, ПВ, фибриноген, АЧТВ, ТВ);
- определение общего белка;
- определение АлТ;
- определение АсТ;
- ИФА: на гепатиты В и С;
- Исследование крови на ВИЧ;
- Реакция Вассермана.

Дополнительные диагностические исследования:

- Ультразвуковая допплерография сосудов;
- ЭКГ;
- СРБ, альбумины, креатинин, мочевина, электролиты крови (калий, натрий, кальций), кислотно-щелочное состояние крови (газы крови, КЩС).
- Липопротеин а (Апо Липопротеин)

12. Требования к проведению процедуры/вмешательства:

Требования к подготовке пациента к проведению процедуры:

HELP процедура проводится в условиях стационара, с соблюдением мер техники безопасности и санитарно-противоэпидемического режима. При недостаточности

периферических вен, устанавливается центральный венозный катетер, при этом берется информированное согласие от пациента.

Требования к расходным материалам для HELP терапии:

1 комплект H.E.L.P. Futura: картридж с собранными вместе венозной магистралью, магистралью плазма-буфера, магистралью фильтрата, соединительной магистралью, магистралью отработанного диализата и магистралью реинфузии;

- Плазма-фильтр Haemoselect M 0.3;
- H.E.L.P. фильтр преципитата;
- H.E.L.P. гепариновый адсорбер;
- H.E.L.P. ультрафильтр SMC 1.8;
- 1 пустой 5литровый пакет для промывки;
- 1 артериальная магистраль;
- 1 магистраль диализата;
- 3 пустых 7 литровых пакетов для диализата.

Растворы:

- 1 х 3литр H.E.L.P. ацетатный буфер (pH 4.85);
- 1 х 30мл H.E.L.P. гепарин натрия (300 000 ЕД);
- 2 х 3литр H.E.L.P. 0.9% раствор натрия хлорида;
- 3 х 5литр H.E.L.P. BiEl раствор бикарбоната для плазма-диализа;
- 1 х 2литр H.E.L.P. 0.9% раствор натрия хлорида в двухкамерном пакете.

Методика проведения процедуры:

С целью сосудистого доступа используются кубитальные вены обеих рук (для забора крови и возврата). При недостаточности периферических вен, устанавливается центральный венозный катетер.

До и во время процедуры, а так же после выполнения процедуры, контролируется физикальные параметры пациента (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела, общее самочувствие).

Экстракорпоральное удаление липидов низкой плотности (HELP терапия) осуществляется на аппарате Plasmat Futura следующим образом:

1. Кровь из периферической вены пациента поступает в плазменный фильтр площадью 0,2 $м^2$ со скоростью 50–75 мл/мин, разделяясь на клетки и плазму. Форменные элементы сразу же возвращаются в другую периферическую вену, а плазма, смешиваясь с адекватным объемом ацетата натрия с pH 4,85 и гепарином – 100 ЕД/мл со скоростью 20–25 мл/мин, поступает в специальный фильтр.

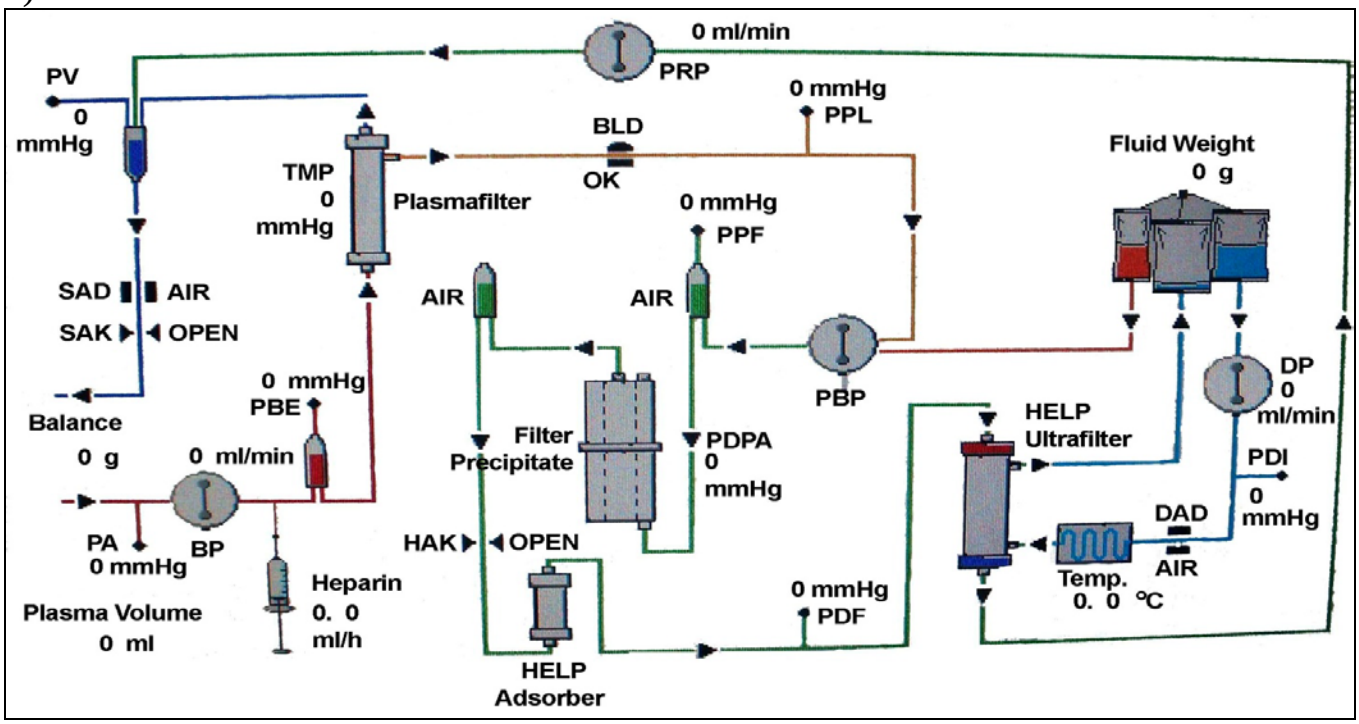
2. В фильтре при pH 5,12 происходит преципитация ЛПНП, Лп (а) и фибриногена и их удаление из плазмы крови.

3. Далее плазма крови вместе с буфером со скоростью 50 мл/мин поступает в специальный адсорбер гепарина, где происходит удаление оставшегося гепарина.

4. После адсорбера плазма крови подвергается бикарбонатному диализу и ультрафильтрации в гемодиафильтре со скоростью 25 мл/мин. В результате чего восстанавливается физиологическое значение pH, объема плазмы, удаляется ацетат натрия. Плазма крови возвращается к пациенту.

5. За одну процедуру обрабатывается около 3 литров плазмы пациента

Общая схема внесения новых оперативных вмешательств и манипуляций (Рисунок - 1).



Примечание к рисунку -1: Plasma volume – объем плазмы, PA – артериальное давление забора крови, BP – насос крови, BPE – давление перед фильтром, TMP – трансмембранное давление, Plasmafilter - плазмафильтр, PBP – насос плазмы, PPF – даление фильтра преципитата, PDPA – давление преципитата/адсорбера, Filter precipitate – фильтр преципитата, AIR – воздушная ловушка, HELP Adsorber – гепариновый адсорбер, PDF – давление диализного фильтра, HELP Ultrafilter – диализный ультрафильтр, PDI – входное давление диализата, DP – насос диализата, Fluid weight – объем жидкости, PRP – насос возврата плазмы, PV – венозное давление возврата крови, Balance – баланс.

Подготовка аппарата, установка параметров, H.E.L.P. терапии, начало процедуры, завершение процедуры и реинфузия проводится врачом согласно инструкции Plasmat Futura (версия программного обеспечения 2.4)

13. Индикаторы эффективности процедуры:

Снижение общего усредненного уровня холестерина на 45-55%, ЛПНП на 40-60%, ЛП (А) на 40-60%.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

14. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Туганбекова Салтанат Кенесовна – доктор медицинских наук, профессор АО «Национальный научный медицинский центр» заместитель генерального директора по науке, главный внештатный нефролог Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

2) Гайпов Абдужаппар Эркинович – кандидат медицинских наук АО «Национальный научный медицинский центр», руководитель отдела экстракорпоральной гемокоррекции, врач нефролог.

15. Указание на отсутствие конфликта интересов: конфликт интересов нет

16. Рецензенты: Бекишев Болат Егинбаевич - руководитель отдела лаборатории экстракорпоральной гемокоррекции АО «Национальный научный кардиохирургический центр», врач нефролог высшей категории, к.м.н.

17. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности.

18. Список использованной литературы:

1. Рекомендации Federal Committee of Physicians and Health Insurance Funds (Германия); Food and Drug Administration (FDA, США); Proposed Heart-UK Criteria for Apheresis (Англия);
(http://www.springermedizin.de/spmblob/3034320/pdfPrintArticle/lipid-apheresis-techniques-current-status-in-germany.pdf);
(http://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/Apheresis_Paper_-_Final_Agreed_version.pdf);
2. Проект рекомендаций ВНОК по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр). Экстракорпоральные методы лечения дислипидемий (Г.А. Коновалов, В.В. Кухарчук, С.Н. Покровский).
(http://www.cardiosite.info/rdr/files/articles/6284/1237293503421.pdf);
3. Мітченко О.І., Лутай М.І. Дисліпідемії: Діагностика, профілактика та лікування. – К.: Четверта хвиля, 2007. – 56 с.
(http://zdorovoeserdtse.ru/%D0%9F%D1%83%D0%B1%D0%BB%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8/klassifikaziya-dislipidemii/)
4. Schwartz, Joseph, et al. "Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence -Bas
Society for Apheresis: The Sixth Special Issue." Journal of clinical apheresis 28.3 (2013): 145-284.
5. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, Raskob G, Lewis SZ, Schunemann H. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force. Chest 2006;129:174–181.