



Некоммерческое партнерство  
**«Национальное общество специалистов в  
области гемафереза и экстракорпоральной  
гемокоррекции»**

Клинические рекомендации  
**Гемаферез и экстракорпоральная  
гемокоррекция**

Год утверждения: 2017  
Год добавления новых статей: 2018

(добавление новых статей (заболеваний) – каждый год,  
пересмотр статей – каждые 3 года)

Уважаемые коллеги!

Современная экстракорпоральная гемокоррекция – это высокотехнологичный раздел медицины, использующий самые современные достижения в области нано- и биотехнологий. Возможно избирательное извлечение из крови патологических молекул, играющих важную роль в патогенезе многих заболеваний: метаболических и аутоиммунных болезней, сепсиса, печеночной и почечной недостаточности, других патологических состояний.

Следствием является улучшение результатов лечения, снижение инвалидизации и смертности пациентов, повышение качества их жизни.

Данные технологии являются важным дополнением к традиционному, а в ряде случаев основным методом лечения, позволяют повысить эффективность медикаментозной терапии, уменьшить дозы лекарственных средств, снизить число их побочных эффектов.

При правильной организации современные экстракорпоральные методы часто позволяют существенно сократить затраты на медикаментозную терапию и общие затраты на лечение и реабилитацию больных.

Специалисты смежных специальностей (неврологи, кардиологи, эндокринологи, ревматологи, реаниматологи и многие др.) недостаточно информированы о возможностях современных методов лечебного гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции и недостаточно используют их в своей деятельности. Количество показаний к проведению экстракорпоральных методов воздействия на кровь в нашей стране постоянно неоправданно сокращается, что снижает эффективность лечебных мероприятий.

***НП «Национальное общество специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции»*** начинает работу над созданием ***Клинических рекомендаций по использованию методов гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции в клинической практике***. За основу взят формат клинических рекомендаций, принятый Американским обществом афереза (ASFA – American Society for Apheresis). Используется информация из документов, регламентирующих применение экстракорпоральных технологий в Германии, Японии, Великобритании и др. странах.

Представляем статьи, посвященные первым семи заболеваниям синдрому Гийена-Барре, миастении, семейной гиперхолестеринемии, Лп(а) гиперлипидемии, возрастной макулярной дегенерации, тромбозу центральной вены сетчатки, синдрому ригидного человека.

*Контактная информация при возникновении вопросов, предложений, дополнений: Соколов Алексей Альбертович, dr.sokolov@list.ru*

## Оглавление

*Клинические рекомендации, принятые на конференции Национального общества специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции «Национальные рекомендации и образовательные программы по использованию технологий гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции в клинической практике: подходы и решения», Москва, 17 ноября 2017 года*

1. Синдром Гийена-Барре	8
2. Миастения	16
3. Семейная гиперхолестеринемия	24
4. Лп(а) гиперлипопротеидемия	33

*Клинические рекомендации, принятые на конференции Национального общества специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции «Методы экстракорпоральной гемокоррекции в клинической медицине. Утверждение клинических рекомендаций», Москва, 16 мая 2018 года*

5. Возрастная макулярная дегенерация	40
6. Тромбоз центральной вены сетчатки	46
7. Синдром ригидного человека	51

## Ключевые слова

- Возрастная макулярная дегенерация
- Гемаферез
- Лп(а) гиперлипопротеидемия
- Миастения
- Семейная гиперхолестеринемия
- Синдром Гийена-Барре
- Синдром ригидного человека
- Тромбоз центральной вены сетчатки
- Экстракорпоральная гемокоррекция

## Список сокращений

- АПФ – ангиотензин-превращающий фермент  
АцХР – ацетилхолиновый рецептор  
ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины  
ВМД – возрастная макулодистрофия  
ГеСГХС – гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия  
ГПЛ – гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов  
ГоСГХС – гомозиготная семейная гиперхолестеринемия  
ДГК – декарбоксилаза глутаминовой кислоты  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
ИС – иммунсорбция  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КПФ – каскадная плазмофльтрация  
КТ – компьютерная томография  
ЛВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛНП – липопротеиды низкой плотности  
ЛНП аферез – аферез липопротеидов низкой плотности  
Лп(а) – липопротеид (а)  
Лп(а) аферез – аферез липопротеидов (а)  
МТ – масса тела  
ОВДП – острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия  
ОМАН – острая моторная аксональная нейропатия  
ОМСАН – острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия  
ОХС – общий холестерин  
ОЦК – объем циркулирующей крови  
ОЦП – объем циркулирующей плазмы  
ПА – плазмаферез  
ПО – плазмообмен  
СГБ – синдром Гийена-Барре  
СГХС – семейная гиперхолестеринемия  
СЗП – свежемороженая плазма  
СРЧ – синдром ригидного человека  
ТА – терапевтический аферез  
ТГ – триглицериды  
ТЭЛА – тромбэмболия легочной артерии  
УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ХС – холестерин

ЦЭКМП – Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Федеральное государственное бюджетное учреждение

ЭКГ – экстракорпоральная гемокоррекция

ЭКГ – электрокардиография

ЭМГ – электромиография

ЭНМГ – электронейромиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ЭЦА – эритроцитаферез

ASFA – American Society for Apheresis

AREDS – Age-Related Eye Disease Study

GPP – сложившаяся клиническая практика

HELP – гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов

ОСТ – оптическая когерентная томография

VFQ-25 – Visual Functioning Questionnaire-25 – специализированный опросник качества жизни

## Термины и определения

*Используемые термины приняты на II международной научно-практической конференции Национального общества специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции «Лечебный гемаферез и экстракорпоральная гемокоррекция: проблемы и перспективы», Москва, 15 – 16 октября 2015 года*

**Аферез липопротеидов (ЛП аферез)** – группа селективных методов экстракорпоральной гемокоррекции, обеспечивающих эффективное удаление из крови атерогенных липопротеидов. Вариантами ЛП афереза являются **ЛНП аферез**, при котором удаляются липопротеиды низкой плотности и **Лп(а) аферез**, при котром удаляются липопротеиды(а).

**Гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов (ГПЛ)** – (HELP – Heparin-mediated Extracorporeal LDL/fibrinogen Precipitation) – селективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, в основе которого лежит способность липопротеидов к осаждению в присутствии гепарина при достижении рН плазмы уровня 5,2, обеспечивающий эффективное удаление атерогенных липопротеидов и фибриногена.

**Иммуносорбция (ИС)** – селективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, в основе которого лежит удаление целевых компонентов из плазмы крови, получаемой после отделения клеток крови посредством центрифужной или мембранной технологий, путем сорбции на иммунсорбенте, за счет связывания с иммобилизованными на поверхности сорбента антителами, специфичными к целевому компоненту.

**Иммуносорбция липопротеидов (иммуносорбция ЛП)** – селективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, в основе которого лежит удаление атерогенных липопротеидов из плазмы крови, получаемой после отделения клеток крови посредством центрифужной или мембранной технологий, путем сорбции на специальном

иммуносорбенте за счет связывания с антителами, специфичными к апобелкам атерогенных липопротеидов (апоВ-100, апо(а)), иммобилизованными на поверхности сорбента.

Вариантами иммуносорбции ЛП являются **ЛНП иммуносорбция** – иммуносорбция липопротеидов низкой плотности и **Лп(а) иммуносорбция** – иммуносорбция липопротеида(а).

**Липидная фильтрация (ЛФ)** – селективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, вариант каскадной плазмофильтрации, представляющий собой сочетание каскадной плазмофильтрации и термофильтрации, в результате которого за счет предварительного нагрева плазмы повышается селективность удаления атерогенных липопротеидов.

**Плазмаферез (ПА)** – аферез плазмы – неселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, в основе которого лежит полное или частичное удаление плазмы, выделенной из крови посредством центрифужной или мембранной технологии.

В зависимости от объема эксфузии плазмы плазмаферез может быть *низкообъемным* (эксфузия до 20% объема циркулирующей плазмы (ОЦП), *среднеобъемным* (20-50% ОЦП), *высокообъемным* (50-70% ОЦП), **плазмообменом** (70-150% ОЦП), **массивным плазмообменом** (>150 % ОЦП).

Так как за рубежом, как правило, используется плазмаферез с объемом эксфузии плазмы более 70% ОЦП, термин «**Плазмообмен**» – **Total plasma exchange (TPE)** часто является синонимом термина «Плазмаферез».

**Плазмообмен (ПО)** – плазмаферез с объемом эксфузии плазмы более 70% объема циркулирующей плазмы.

**Плазмофильтрация каскадная (КПФ)** – полуселективный мембранный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на принципе фильтрационного и конвекционного массопереноса через полупроницаемую мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента давления, обеспечивающий эффективное удаление из плазмы крови после отделения клеток крови посредством центрифужной или мембранной технологий высокомолекулярных крупноглобулярных компонентов плазмы, размер которых больше размера молекулы альбумина.

**Терапевтический (лечебный) аферез (ТА)** – обобщенное название всех методов афереза, применяющихся с лечебной целью.

**Эритроцитаферез (ЭЦА)** – Erythrocytapheresis – полуселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на разделении плазмы и клеток крови под воздействием центробежной силы и выделении из крови фракции эритроцитов.

**Экстракорпоральная гемокоррекция (ЭГК)** – направленное количественное и качественное изменение клеточного, белкового, водно-электролитного, ферментного, газового состава крови путем обработки крови вне организма.

### Синдром Гийена-Барре (острая аутоиммунная воспалительная полирадикулоневропатия)

Диагноз	Острая аутоиммунная воспалительная полирадикулоневропатия (синдром Гийена-Барре)
Код МКБ	G61.0
Наличие информации об использовании методов ТА (ЭГК) в российских клинических рекомендациях (метод ТА (ЭГК), название клинических рекомендаций, принявшая проф. ассоциация, год утверждения)	Плазмаферез – «Синдром Гийена-Барре у детей», Союз педиатров России, 2016) Высокообъемный программный плазмаферез, каскадная плазмофильтрация – «Синдром Гийена – Барре у взрослых», Всероссийское общество неврологов, 2016)
Наличие информации об использовании методов ТА (ЭГК) в стандартах лечения, утвержденных МЗ РФ (№ и дата приказа, метод ТА(ЭГК), частота предоставления/кратность)	Нет стандартов
Возрастная категория	Взрослые, дети
Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно
Форма оказания медицинской помощи	Неотложная
Срочность начала лечения (неотложное – в теч. нескольких часов; срочное – в теч. дня; плановое; программное лечение – <i>регулярно, длительное время</i> )	Срочное
Заболеваемость по данным зарубежных источников	1-2 : 100 000/год (США)
Процедуры ТА (ЭГК)	Плазмообмен (высокообъемный плазмаферез) (ПО) Каскадная плазмофильтрация (КПФ) Иммунсорбция (ИС)

<b>Показания</b>	<b>Легкая, средняя, тяжелая и крайне тяжелая степень тяжести при продолжающем нарастании неврологической симптоматики; Повторное нарастание симптоматики после временного улучшения.</b>
Страны, в которых определены показания к ТА (ЭГК)	США, Германия, Франция, Япония и др.
Показания ASFA	Первая линия терапии Вторая линия терапии после в/в Ig (2 г/кг МТ)
Рекомендация ASFA (уровень доказанности)	Степень 1А (первая линия терапии) Степень 2С (вторая линия терапии)
Категория ASFA	I (первая линия терапии) III (вторая линия терапии)
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования (кол-во исследований/общее кол-во включенных пациентов)	19/1770
КИ – контролируемые исследования (кол-во исследований/общее кол-во включенных пациентов)	0
Исследование серии ( $\geq 3$ пациентов) клинических случаев (кол-во серий/общее кол-во включенных пациентов)	9/369
Описание клинических случаев (кол-во случаев/общее кол-во включенных пациентов)	10/11
Уровень достоверности доказательств (УДД) и уровень убедительности рекомендаций (УУР) согласно методических рекомендаций ЦЭКМП	1А

<p>Краткое описание заболевания (состояния)</p>	<p>Синдром Гийена-Барре (СГБ) представляет собой группу аутоиммунных неврологических состояний, характеризующихся прогрессирующей слабостью, снижением/утратой глубоких рефлексов, чувствительными расстройствам по полиневритическому типу и вегетативно-трофическим дефицитом. В зависимости от преимущественного поражения определенной группы антигенов периферической нервной системы формируются различные формы СГБ: острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия (ОВДП) – 65-90%; острые моторная и моторно-сенсорная аксональные нейропатии (ОМСАН и ОМСАН) – 5-20%; синдром Миллера-Фишера (2-3%); острая парапаретическая (2-3%); острая пандизавтономия (&lt;1%); фаринго-цервико-брахиальная форма (&lt;1%); острая сенсорная форма (&lt;1%); острая краниальная нейропатия (&lt;1%); стволовой энцефалит Бикерстаффа (&lt;1%).</p> <p>При наиболее частом варианте СГБ – ОВДП заболевание начинается, как правило, спустя 1-3 недели после перенесенного инфекционного заболевания верхних дыхательных путей или ЖКТ с развития парестезий (и болевого синдрома) и симметричной мышечной слабости, которые распространяются проксимально. Слабость прогрессирует на протяжении от 12 ч до 28 дней от самого легкого уровня до более тяжелых случаев с вовлечением респираторных и орофарингеальных мышц (требуется ИВЛ в 25% у взрослых; 3-5% у детей). Дисфункция автономной нервной системы может проявляться вариабельностью артериального давления, ЧСС, дисфункцией интраокулярных мышц, желудочно-кишечного тракта, нарушением мочеиспускания и дисгидрозом).</p> <p>В ряде случаев наблюдается спонтанное выздоровление (обычно на 2-4 неделе заболевания), однако, у 20% пациентов могут наблюдаться неврологические осложнения, примерно половина из которых заканчивается тяжелой потерей трудоспособности. Летальность составляет около 3-5%.</p> <p>В основе патогенеза СГБ – аберрантная иммунная реакция на предшествующие иммуноактивирующие события (перенесение вирусной инфекции, вакцинация, операции) реализующаяся синтезом антител к ганглиозидам (асиало-GM1, GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1a, GQ1b, GT1a классов IgG/IgM (ИФА, иммуноблоттинг) на основе механизмов молекулярной мимикрии с антигенами инфекционного происхождения (<i>Campylobacter jejuni</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, вирус Эпштейна-Барра и цитомегаловирус).</p>
---	--

<p>Краткое описание методов лечения заболевания (состояния)</p>	<p>Основой лечения является поддерживающая терапия. Более тяжелым пациентам может потребоваться интенсивная терапия, искусственная вентиляция лёгких и уход при параличе и реабилитация в течение нескольких месяцев до года или больше.</p> <p>Монотерапия кортикостероидами показала минимальную терапевтическую эффективность или полное отсутствие эффекта.</p> <p>Плазмообмен был первым терапевтическим методом оказавшим благоприятное воздействие, и несколько крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований подтвердили его эффективность. В одном из международных рандомизированных исследований проводилось сравнение ПО, внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) и ПО в сочетании с ВВИГ у 383 взрослых пациентов с тяжелым ОВДП, и было установлено, что все три метода одинаково эффективны. У трех групп не наблюдалось значительных различий в восстановлении дееспособности в 4-недельный период, или во времени, требуемом для восстановления самостоятельной двигательной способности (группа ПО 49 дней, группа ВВИГ 51 день и группа ПО/ВВИГ 40 дней). Другие исследованные методы лечения включают иммуносорбцию, фильтрацию спинномозговой жидкости, и каскадную плазмофильтрацию. Ввиду доступности ВВИГ они часто применяются в качестве начальной терапии; стандартная доза составляет 0,4 г/кг в течение 5 дней подряд. В качестве дополнения к ПО также используются глюкокортикостероиды, пульс-терапия циклофосфамидом или ВВИГ.</p>
<p>Обоснование необходимости применения ТП (ЭГК)</p>	<p>Основной этиологический механизм СГБ – аутоиммунное антитело-опосредованное повреждение периферических нервов. Поэтому могут использоваться экстракорпоральные операции, направленные на коррекцию белкового состава крови: плазмообмен (ПО), каскадная плазмофильтрация (КПФ) и иммуносорбция (ИС). Результаты нескольких контролируемых исследований в которых проводилось сравнение ПО и поддерживающей терапии показали, что ПО может ускорить восстановление двигательной активности, сокращает продолжительность ИВЛ, уменьшает количество осложнений (тяжелые инфекции, нестабильность артериального давления, аритмии и ТЭЛА), но при этом продолжительность потери трудоспособности остается значительной. В проведенном во Франции кооперативном исследовании среднее время, требуемое для прекращения ИВЛ, составило 18 дней при ПО, против 31 дня при традиционном лечении. В исследовании, проведенном в Северной Америке, среднее время для восстановления двигательной активности составило 53 дня в группе ПО и 85 дней в группе поддерживающей терапии. Стоимость лечения при использовании ПО по сравнению с только поддерживающей терапией снизилась на 30-40%. В обзоре Cochrane Neuromuscular Disease Group (2012) показано, что ПО является наиболее эффективным в первые 7 дней от начала заболевания. При этом наибольший эффект ПО наблюдался при тяжелом и умеренном течении заболевания, в виде увеличения количества пациентов способных к ходьбе в период 4 недель.</p>

	<p>В другом систематизированном обзоре Кокрановской базы данных отмечается, что лечение ВВИГ при ОВДП не дает преимуществ терапевтического эффекта по сравнению с ПО. В рекомендациях Американской академии неврологии сообщается о равной эффективности ПО, ИА или ВВИГ в лечении СГБ, однако стоимость лечения ВВИГ при СГБ может быть в 2 раза выше (Winters, 2011).</p> <p>Ретроспективные исследования свидетельствуют, что применение ПО в случае неэффективности ВВИГ имеет ограниченное терапевтическое значение, и значительно повышает стоимость лечения. Поэтому, необходимость использовать ПО после ВВИГ следует рассматривать в каждом конкретном случае отдельно.</p> <p>Показана большая эффективность ПО в лечении аксональных форма СГБ, чем ВВИГ.</p> <p>Показана большая эффективность использования ПО на аппарата непрерывного типа с замещением кристаллоидными растворами и препаратами альбумина, чем донорской плазмой (в связи с большим количеством аллергических побочных реакций).</p> <p>При сравнении ПО, КПФ и ИА не выявлено статистически значимых различий, но в группе ИА наблюдалось меньше нежелательных реакций.</p>
Технические особенности	<p>Поскольку может существовать дисфункция автономной нервной системы, пациенты в процессе афереза могут быть более чувствительны к изменению внутривенного объема жидкости.</p> <p>Рецидивы могут возникать в 5-10% случаев у пациентов через 2-3 недели после каждого вида лечения с ПО и ВВИГ.</p> <p>Когда рецидивы возникают, обычно бывает эффективным возобновление экстракорпорального лечения. При КПФ необходимо использовать фракционаторы плазмы с размером пор 10 нм</p>
Перфузируемый объем плазмы	1-1,5 ОЦП – для ПО и КПФ, (для ИС в соответствии с инструкцией к иммуносорбенту)
Частота	Через день – для ПО Возможно каждый день – для КПФ и ИС
Замещающая жидкость (при необходимости)	Полиэлектролитные р-ры, альбумин, СЗП
Стабилизация крови (антикоагуляция)	Нет особенностей
Продолжительность лечения с использованием ТА(ЭГК) и кол-во процедур	ПО (КПФ, ИС) в суммарном объеме 200-250 мл/кг МТ в течение 10-14 дней. Обычно 5-6 процедур ПО (КПФ, ИС). Некоторым пациентам может потребоваться продолжение лечения ПО (КПФ, ИС)

Показатели, используемые для мониторинга течения заболевания (состояния)	Неврологические симптомы (распространенность чувствительных расстройств, выраженность двигательного дефицита и вегетативных расстройств, восстановление глубоких рефлексов), оценка по шкале невропатических нарушений NIS, степень нарушения двигательных функций по северо-американской шкале инвалидизации. Уровень аутоантител к ганглиозидам: асиало-GM1, GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1a, GQ1b, GT1a классов IgG/IgM (ИФА, иммуноблоттинг). Признаки демиелинизации и аксонопатии периферических нервов при ЭНМГ.
Критерии оценки эффективности лечения – клинические	Динамика неврологических симптомов: прекращение прогрессирование заболевания (уменьшение распространенности чувствительных расстройств, уменьшение двигательного дефицита и вегетативных расстройств, восстановление глубоких рефлексов). Уменьшение оценки по шкалам NIS и северо-американской шкале инвалидизации.
Критерии оценки эффективности лечения – лабораторные (желательно)	Динамика уровня аутоантител к ганглиозидам: асиало-GM1, GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1a, GQ1b, GT1a классов IgG/IgM (ИФА, иммуноблоттинг).
Критерии оценки эффективности лечения – инструментальные	Ограничение прогрессирования признаков демиелинизации и аксонопатии периферических нервов при ЭНМГ (эффект может быть отсрочен до 1 мес.)
Критерии качества оказания медицинской помощи с использованием ТА (ЭГК) (событийные, временные, результативные, дополнительные)	Событийные – использованы указанные выше методы ТА (ЭГК). Временные – начало ТА (ЭГК) в первые сутки после постановки диагноза при наличии показаний.
Литература (наиболее важная)	По состоянию на 30 сентября 2017 г. произведен поиск англоязычных статей в системах PubMed и MeSH по терминам acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, Guillain-Barre, plasmapheresis, plasma exchange, apheresis, immunoadsorption <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Клинические рекомендации «Синдром Гийена-Барре у взрослых», Всероссийское общество неврологов, 2016 // cr.rosminzdrav.ru, ID: KP167.</li> <li>2. Клинические рекомендации «Синдром Гийена-Барре у детей», 2016, Союз педиатров России // cr.rosminzdrav.ru, ID: KP383.</li> <li>1. Bril V., Ilse W.K., Pearce R., Dhanani A., Sutton D., Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barre syndrome // Neurology. – 1996. – Vol.46. – P.100-103.</li> <li>2. Cortese I., Chaudhry V., So Y.T., Cantor F., Cornblath D.R., Rae- Grant A. Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. – 2011. – Vol.76. – P.294-300.</li> </ol>

3. Dada M.A., Kaplan A.A. Plasmapheresis treatment in Guillain-Barre syndrome: potential benefit over IVIg in patients with axonal involvement // *Ther.Apher.Dial.* – 2004. – Vol.8. – P.409-412.
4. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barre syndrome: role of replacement fluids. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre syndrome // *Ann.Neurol.* – 1987. – Vol.22. – P. 753-761.
3. Guidelines on the Use Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. // *J.Clin.Apheresis.* – 2016. – Vol.31. – P. 165-166.
4. Iyer R.R., Shah P.H., Roy S.S., Suri S.K.Reducing the economic burden in management of Guillain-Barre syndrome using modified plasmapheresis // *Asian J.Transfus.Sci.* – 2016. – Vol.10, №2. – P.118-121. doi: 10.4103/0973-6247.187940.
5. Kaynar L., Altuntas F., Aydogdu I., Turgut B., Kocyigit I., Hacıoglu S.K., Ismailogullari S., Turgut N., Erkurt M.A., Sari I., Oztekin M., Solmaz M., Eser B., Ersoy A.O., Unal A., Cetin M. Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic diseases: retrospective multicenter study // *Transfus.Apher.Sci.* – 2008. – Vol.38. – P.109-115.
6. Nomura T., Hamaguchi K., Hosakawa T., Hattori T., Satou T., Mannen T. A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barre syndrome // *Neurol.Ther.* – 2001. – Vol.18. – P.69-81.
7. Oczko-Walker M., Manousakis G., Wang S., Malter J.S., Waclawik A.J. Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barre syndrome: critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency // *J.Clin.Neuromuscul.Dis.* – 2010. – Vol.12. – P.55-61.
8. Ortiz-Salas P., Velez-Van-Meerbeke A., Galvis-Gomez C.A., Rodriguez Q.J.H. Human immunoglobulin versus plasmapheresis in Guillain-Barre syndrome and myasthenia gravis: a Meta-Analysis // *J.Clin.Neuromuscul.Dis.* – 2016. – Vol.18, №1. P.1-11. doi:10.1097/CND.000000000000119.
9. Plasmapheresis and acute Guillain-Barre syndrome. The Guillain-Barre syndrome Study Group // *Neurology.* – 1985. – Vol.35. – P.1096- 1104.
10. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group // *Lancet.* – 1997. – Vol.349. – P.225-230.
11. Raphael J.C., Chevret S., Hughes R.A., Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol.7. – CD001798.
12. Szczeklik W., Jankowski M., Wegrzyn W., Krolkowski W., Zwolinska G., Mitka I., Seczynska B., Nizankowski R. Acute respiratory failure in patients with Guillain-Barre syndrome and myasthenic crisis treated with plasmapheresis in the intensive care unit // *Pol.Arch.Med.Wewn.* – 2008. – Vol.118. – P.239-242.
13. van der Meche F.G., Schmitz P.I. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain- Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group // *N.Engl.J.Med.* – 1992. – Vol.326. – P.1123-1129.

	14. Winters J.L., Brown D., Hazard E., Chainani A., Andrzejewski C. Jr. Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIg in the treatment of Guillain-Barree syndrome // BMC Health Serv.Res. – 2011. – Vol.11. P.101.
--	--

### Миастения приобретенная (Myasthenia gravis)

Диагноз	Миастения приобретенная (Myasthenia gravis)
Код МКБ	G70.0
Наличие информации об использовании методов ТА (ЭГК) в российских клинических рекомендациях (метод ТА (ЭГК), название клинических рекомендаций, принявшая проф. ассоциация, год утверждения)	Плазмаферез – «Миастения», (Всероссийское общество неврологов, 2016) Плазмаферез – «Миастения у детей», (Союз педиатров России, 2016)
Наличие информации об использовании методов ТА (ЭГК) в стандартах лечения, утвержденных МЗ РФ (№ и дата приказа, метод ТА(ЭГК), частота предоставления/кратность)	Нет стандартов
Возрастная категория	Взрослые, дети
Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно, дневной стационар
Форма оказания медицинской помощи	Неотложная, плановая
Срочность начала лечения (неотложное – в теч. нескольких часов; срочное – в теч. дня; плановое; программное лечение – <i>регулярно, длительное время</i> )	Срочное (при кризовом течении миастении); плановое (при подготовке к оперативному лечению, при резистентности или непереносимости медикаментозной терапии); программное (при кризовом течении с частотой возникновения кризов более 2 раз в год при резистентности или непереносимости медикаментозной терапии).
Заболеваемость по данным зарубежных источников	10-12 : 100 000/год
Процедуры ТА (ЭГК)	Плазмообмен (ПО) Каскадная плазмофильтрация (КПФ) Иммуносорбция (ИС)

<b>Показания</b>	<b>Миастенический криз, резистентный к медикаментозной терапии</b> <b>Резистентные к медикаментозной терапии формы заболевания</b> <b>Подготовка к тимэктомии при средней и тяжелой степени тяжести заболевания</b> <b>Послеоперационный период после тимэктомии с длительно сохраняющейся слабостью дыхательной мускулатуры</b> <b>Невозможность полноценной медикаментозной терапии в процессе беременности и в послеродовый период</b>
Страны, в которых определены показания к ТА (ЭГК)	Германия, США, Франция, Япония и др.
Показания ASFA	Миастения, умеренное и тяжелое течение Подготовка к тимэктомии
Рекомендация ASFA (уровень доказанности)	Миастения, умеренное и тяжелое течение – степень 1B Подготовка к тимэктомии – степень 1C
Категория ASFA	Миастения, умеренное и тяжелое течение – I Подготовка к тимэктомии – I
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования (кол-во исследований/общее кол-во включенных пациентов)	8/279 – при умеренном и тяжелом течении заболевания; 0 – подготовка к тимэктомии
КИ – контролируемые исследования (кол-во исследований/общее кол-во включенных пациентов)	8/2837 – при умеренном и тяжелом течении заболевания; 5/342 – подготовка к тимэктомии
Исследование серии ( $\geq 3$ пациентов) клинических случаев (кол-во серий/общее кол-во включенных пациентов)	30/556 – при умеренном и тяжелом течении заболевания; 2/51 – подготовка к тимэктомии
Описание клинических случаев (кол-во случаев/общее кол-во включенных пациентов)	0

<p>Уровень достоверности доказательств (УДД) и уровень убедительности рекомендаций (УУР) согласно методических рекомендаций ЦЭКМП</p>	
<p>Краткое описание заболевания (состояния)</p>	<p>Миастения – аутоиммунное заболевание, характеризующееся флюктуацией утомляемости и безболезненной мышечной слабости, усиливающейся после физической нагрузки и в вечернее время, а также уменьшающейся после отдыха. Наиболее частыми проявлениями являются птоз и диплопия. В более тяжелых случаях вовлекаются лицевые, бульбарные мышцы и мышцы конечностей.</p> <p>Миастения является типичным аутоиммунным заболеванием с преобладанием гуморального иммунного ответа. В крови определяются аутоантитела к белкам постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса и внутриклеточным структурам мышечных волокон (антитела к ацетилхолиновым рецепторам (АцХР), мышечной специфической тирозинкиназе (MuSK), белку 4, связанному с рецептором липопротеинов низкой плотности (Lgr4), рианодиновым рецепторам (RyR), титину и антигенам скелетной мускулатуры (АСМ)). Чаще всего (до 90% при генерализованных формах) определяются антитела к АцХР, Они оказывают блокирующее, модулирующее или связывающее воздействие на АцХР. Но могут встречаться и анти-АцХР-негативные тяжелые формы заболевания. Анти-MuSK антитела определяются примерно у 50% анти-АцХР-негативных пациентов.</p> <p>Точные причины аутоиммунного ответа при миастении не известны, но несомненное значение в этом процессе имеют аномалии вилочковой железы (гиперплазия и неоплазия), особенно у пациентов с антителами к АцХР, а также мультифакториальная генетическая предрасположенность.</p> <p>Выделяют подтипы, на основании распространенности мышечной слабости (глазная и генерализованная формы), возраста начала заболевания (миастения с ранним началом (до 40 лет) и поздним началом (после 40 лет), на основе аномалий тимуса, и типа специфических аутоантител.</p> <p>По характеру течения миастении выделяют: миастенический эпизод (самостоятельно купирующиеся эпизоды мышечной слабости); миастеническое состояние (стационарное течение); прогрессирующая и злокачественная миастения (кризовое течение). Наиболее тяжелым проявлением миастении является криз (миастенический, смешанный, холинэргический).</p> <p>Миастенический криз характеризуется острой дыхательной недостаточностью, требующей интубации и ИВЛ, длительной интубацией и ИВЛ после тимэктомии или бульбарной слабостью из-за дисфагии и высоким риском аспирации.</p>

	<p>Летальность при миастении составляет 2-4%, чаще всего от дыхательной недостаточности вследствие слабости дыхательной мускулатуры на фоне инфекционных заболеваний дыхательной системы.</p>
<p>Краткое описание методов лечения заболевания (состояния)</p>	<p>Пять основных лечебных подходов включают ингибиторы холинэстеразы, тимэктомия, иммуносупрессанты, внутривенные инфузии иммуноглобулина (ВВИ) и ТА(ЭГК)</p> <p>Обратимые ингибиторы холинэстеразы (неостигмина бромид/метилсульфонат, пиридостигмина бромид, амбенония хлорид и ипидакрин) замедляют распад и повышают доступ ацетилхолина к концевой пластинке синапса и приводят к улучшению, которое однако бывает переменным. Они имеют очень узкое терапевтическое окно. Холинергические побочные эффекты, включающие диарею, кишечные спазмы, усиление саливации и потоотделения, брадикардию, ограничивают увеличение дозы препарата. Наиболее тяжелым вариантом витальных нарушений у больных миастенией является смешанный (миастенический-холинергический) криз, развивающийся на фоне лечения ингибиторами холинэстеразы.</p> <p>Тимэктомия приводит к клиническому улучшению у большого числа пациентов старше 65 лет, но эффект может быть отсроченным.</p> <p>Иммуносупрессивные лекарственные средства (глюкокортикоиды, азатиоприн, циклоспорин, такролимус, микофенолята мофетил, циклофосфан) имеют отсроченный эффект и больше важны для длительного лечения.</p> <p>Хорошую эффективность в ряде случаев продемонстрировал ритуксимаб, особенно при миастении с анти-MuSK антителами. Многообещающими моноклональными антителами являются белимумаб и экулизумаб, а также тимодепрессин.</p> <p>Внутривенные иммуноглобулины в дозе от 0,4 до 1 г/кг в день в течение 2-5 дней применяются для купирования обострений миастении.</p> <p>В качестве немедикаментозных методов патогенетической терапии наиболее часто применяются ПО, КПФ и иммуносорбция (с использованием в качестве лиганда триптофана, протеина А, антител к IgG), которые на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии эффективно позволяют удалить аутоантитела, обеспечивает развитие быстрого клинического эффекта.</p>
<p>Обоснование необходимости применения ТП (ЭГК)</p>	<p>При миастении для удаления циркулирующих аутоантител могут использоваться экстракорпоральные операции, направленные на коррекцию белкового состава крови: плазмообмен (ПО), каскадная плазмифльтрация (КПФ) и иммуносорбция (ИС). Они применяются, в частности при миастеническом кризе, в период подготовки к тимэктомии, или как дополнение к другим методам терапии при их недостаточной эффективности или наличии побочных эффектов и осложнений.</p> <p>Клинический эффект может развиваться в течение 24 часов, но может быть и отсроченным до 1 недели.</p>

Эффект тем лучше, раньше от начала обострения начато лечение. Эффект ТА (ЭГК) должен закрепляться иммуносупрессивной терапией, позволяющей держать уровень иммуноглобулинов на низком уровне.

Первым из методов ЭГК примененным при миастении был ПО. Более чем в 15 исследованиях с 1981 по 2004 год была показана эффективность комбинации ПО с иммуносупрессивной терапией в 68-100% случаев за счет снижения уровня антител к АцХР на 50-68%, что позволило также уменьшить дозу базисной терапии. Показана хорошая переносимость программного применения ПО. В системном обзоре Cochrane Neuromuscular Disease Group (Gajdos P. et al., 2011) показана большая эффективность применения ПО (3 операции) в сочетании с преднизолоном (1 мг/кг) по сравнению с пациентами, получавшими только преднизолон на протяжении 1 месяца.

В одном из РКИ 87 пациентов с выраженной эксацербацией миастении были разделены на 3 группы: пациентам первой группы проводился ПО через день с объемом эксфузии плазмы 1,5 ОЦП, во второй группе использовались ВВИГ (0,4 г/кг/в день в течение 3-х дней), в третьей – ВВИГ (0,4 г/кг/в день в течение 5-и дней). Результаты достигнутые к 15 дню исследования были сопоставимы.

Второе РКИ, в которое было включено 12 стабильных пациентов с умеренной или тяжелой миастенией, выявило что ПО был более эффективен чем ВВИГ в течение 1 недели, равнозначен по эффективности ВВИГ на 4 неделе. На 16 неделе оба метода эффекта не показали. Третье РКИ включало 84 пациента с умеренным или тяжелым течением, которые получали ВВИГ (1 г/кг/в день в течение 2 дней) или ПО (5 операций через день с объемом эксфузии плазмы 1ОЦП). Улучшение на 14 сутки было сопоставимым (у 69% – в группе ВВИГ и у 65% – в группе ПО, ухудшение было у 18% в группе ВВИГ и 2% – в группе ПО). Одно сравнительное исследование эффективности продемонстрировало большую стоимость при более короткой продолжительности эффекта при использовании ВВИГ по сравнению с ПО при сопоставимых конечных результатах. Примечательно, что в этом исследовании пациенты, получавшие ПО по сравнению с ВВИГ, чаще были интубированы и имели респираторную недостаточность до начала лечения. Таким образом, ВВИГ и ПО по данным литературы являются эквивалентными методами лечения.

Кроме этого, одно РКИ продемонстрировало что операции ПО с малым объемом эксфузии плазмы (20-25 мл/кг), выполняемые ежедневно, сопоставимы с ПО, выполняемым через день.

ПО может быть более эффективен, чем ВВИГ у пациентов с MuSK-серопозитивной миастенией.

Клинические исследования сообщают об использовании ПО перед тимэктомией. В одном исследовании применение ПО перед операций тимэктомии позволило статистически значимо снизить длительность ИВЛ с 2,9 до 1,7 ч в послеоперационном периоде и продолжительность пребывания в стационаре с 10,8 до 8,1 суток.

Большинство исследований показали улучшение исходов у пациентов с высоким риском длительной интубации после тимэктомии при использовании рутинного ПО.

	<p>В других исследованиях эквивалентный результат был получен при использовании селективных экстракорпоральных технологий. При использовании селективных технологий нет необходимости в использовании препаратов альбумина.</p> <p>КПФ также высокоэффективна при миастении.</p> <p>При сравнении трех процедур КПФ с использованием фракционатора плазмы с размером пор 10 нм, ИС на протеин А-содержащем сорбенте и ВВИГ (0,4 г/кг, 5 дней) была показана сходная эффективность операций КПФ и ИА, которая превышала эффект ВВИГ по выраженности клинического эффекта на протяжении 14 суток, снижению уровня антител (анти-АцХР, анти-титин), продолжительности дыхательной поддержки, длительности нахождения пациентов в стационаре, длительности ремиссии (J.F. Liu et al., 2009).</p> <p>Кроме того, разрабатываются технологии с использованием специфических адсорбентов для антител при МГ.</p>
Технические особенности	При КПФ необходимо использовать фракционаторы плазмы с размером пор 10 нм
Перфузируемый объем плазмы (крови – для гемосорбции)	1-1,5 ОЦП – для ПО и КПФ, (для ИС в соответствии с инструкцией к иммуносорбенту)
Частота	Ежедневно или через день
Замещающая жидкость (при необходимости)	Альбумин для КПФ Полиэлектролитные р-ры, альбумин, СЗП для ПО
Стабилизация крови (антикоагуляция)	Нет особенностей
Продолжительность лечения с использованием ТА(ЭГК) и кол-во процедур	ПО (КПФ, ИС) с суммарным объемом эксфузии плазмы 225 мл/кг МТ в течение 10-14 дней. Но может быть эффективным и использованием процедур меньшего объема. Количество и частота процедур зависят от клинических особенностей пациентов. Некоторым пациентам может потребоваться программное применение ТА(ЭГК) в течение длительного времени
Показатели, используемые для мониторинга течения заболевания (состояния)	Неврологические симптомы (оценка мышечной силы и патологической утомляемости по шкалам QMGS, MRC, изменение клинического статуса по MGFA), уменьшение декремента М-ответа при непрямой ритмической стимуляции 3 Гц (с мышц характеризующихся мышечной слабостью). Уровень аутоантител к АцХР, MuSK, Lrp4, АСМ (ранее описанные разногласия в наличии корреляционных связей между уровнем антител к АцХР и клиническим статусом обусловлены наличием субпопуляций антител к АцХР по модальности, выявляемых методами ИФА и РИА).
Критерии оценки эффективности лечения – клинические	Динамика неврологических симптомов: уменьшение выраженности мышечной утомляемости и слабости, диплопии и птоза (наибольший клинический эффект характерен для мышц небольшого объема – экстраокулярные, мимические, глоточные) Количественная оценка клинических проявлений по шкале QMGS (уменьшение показателя)

Критерии оценки эффективности лечения – лабораторные (желательно)	Динамика уровня аутоантител к АцХР (снижение более чем на 20% сопровождается клиническим эффектом, снижение более чем на 50% сопровождается устойчивым клиническим эффектом). Желателен контроль уровня аутоантител к АцХР в процессе ТА(ЭГК) для выявления феномена «рикошета» (повышение уровня аутоантител после экстракорпоральной процедуры) для индивидуализации и оптимизации лечения
Критерии оценки эффективности лечения – инструментальные (желательно)	Снижение декремента и повышение амплитуды М-ответа при нейромииографии (НМГ) (эффект может быть отсрочен – через 5-7 дней после окончания ТА (ЭГК))
Критерии качества оказания медицинской помощи с использованием ТА (ЭГК) (событийные, временные, результативные, дополнительные)	Событийные – использование указанных выше методов ТА (ЭГК): – при резистентных к медикаментозной терапии формах; – при средней и тяжелой степени тяжести при подготовке к тимэктомии; – в послеоперационном периоде после тимэктомии когда пациента более суток не удается отключить от ИВЛ из-за слабости дыхательной мускулатуры. Временные: – в послеоперационном периоде после тимэктомии, если пациента не удается отключить от ИВЛ из-за слабости дыхательной мускулатуры – начало ТА (ЭГК) не позднее 2 суток после тимэктомии; – миастенический криз резистентный к медикаментозной терапии – начало ТА (ЭГК) не позднее 2 суток после начала криза.
Литература (наиболее важная)	По состоянию на 30 сентября 2017 г. произведен поиск англоязычных статей в системах PubMed и MeSH по терминам myasthenia gravis and plasmapheresis, apheresis, plasma exchange and immunoadsorption. 1. Клинические рекомендации «Миастения», Всероссийское общество неврологов, 2016 // cr.rosminzdrav.ru, ID: KP165. 2. Клинические рекомендации «Миастения у детей», 2016, Союз педиатров России //cr.rosminzdrav.ru, ID: KP366. 3. Barth D., Nabavi Nouri M., Ng E., Nwe P., Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis // Neurology. – 2011. – Vol.76. – P.2017-2023. 4. El-Bawab H., Hajjar W., Rafay M., Bamousa A., Kahalil A., Al-Kattan K. Plasmapheresis before thymectomy in myasthenia gravis: routine versus selective protocols // Eur.J.Cardiothorac Surg. – 2009. – Vol.35. – P.392-397. 5. Gajdos P., Chevret S., Clair B., Tranchant C., Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group // Ann.Neurol. – 1997. – Vol.41. – P.789-796.

6. Gajdos P., Chevret S., Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis // *Cochrane Database Syst.Rev.* – 2002. – Vol.4. – CD002275.
7. Gajdos P., Simon N., de Rohan-Chabot P., Raphael J.C., Goulon M. Long-term effects of plasma exchange in myasthenia. Results of a randomized study // *Presse Med.* – 1983. – Vol.12. – P.939-942.
8. Guidelines on the Use Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. // *J.Clin.Apheresis.* – 2016. – Vol.31. – P. 259.
9. Kohler W., Bucka C., Klinger R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenia crisis // *J.Clin.Apher.* – 2011. – Vol.26. – P.347-355.
10. Liu J.F., Wang W.X., Xue J. et al. Comparing the autoantibody levels and clinical efficacy of double filtration plasmapheresis, immunoadsorption, and intravenous immunoglobulin for the treatment of late-onset myasthenia gravis // *Ther. Apher. Dial.* – 2010. – Vol. 14, №2. – P. 153-160.
11. Loschiavo C., Grecò M., Polo A., Del Colle R. The use of therapeutic apheresis in neurological diseases and comparison between plasma exchange and immunoadsorption // *G.Ital.Nefrol.* – 2015. – Vol.32, №1. – pii: gin/32.1.10.
12. Mandawat A., Kaminski H., Cutter G., Katirji B., Alsheklee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis // *Ann.Neurol.* – 2010. – Vol.68. – P.797-805.
13. Ronager J., Ravnborg M., Hermansen I., Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis // *Artif.Organs.* – 2001. – Vol.25. – P.967-973.
14. Sarkar B.K., Sengupta P., Sarkar U.N. Surgical outcome in thymic tumors with myasthenia gravis after plasmapheresis - a comparative study // *Interact.Cardiovasc.Thorac.Surg.* – 2008. – Vol.7. – P.1007-1010.
15. Trikha I., Singh S., Goyal V., Shukla G., Bhasin R., Behari M. Comparative efficacy of low dose, daily versus alternate day plasma exchange in severe myasthenia gravis: a randomized trial // *J.Neurol.* – 2007. – Vol.254. – P.989-995.
16. Yeh J.H., Chiu H.C. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis // *J.Neurol.* – 2000. – Vol.247. – P.510-513.
17. Yeh J.H., Chiu H.C. Plasmapheresis in myasthenia gravis. A comparative study of daily versus alternately daily schedule // *Acta Neurol. Scand.* – 1999. – Vol.99. – P.147-151.
18. Zhang L., Liu J., Wang H., Zhao C., Lu J., Xue J., Gu Y., Hao C., Lin S., Lv C., Double filtration plasmapheresis benefits myasthenia gravis patients through an immunomodulatory action // *J.Clin.Neurosci.* – 2014. – Vol.21. – P.1570-1574.

### Семейная гиперхолестеринемия [СГХС]

Диагноз	Семейная гиперхолестеринемия
Код МКБ	E78.0
Наличие информации об использовании методов ТА (ЭГК) в российских клинических рекомендациях (метод ТА (ЭГК), название клинических рекомендаций, принявшая проф. ассоциация, год утверждения)	ЛНП-аферез – «Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии», Национальное общество по изучению атеросклероза, 2016 ЛНП-аферез – «Диагностика и коррекция нарушения липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» Российские рекомендации, Российское кардиологическое общество, Национальное общество по изучению атеросклероза, Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, 2017
Наличие информации об использовании методов ТА (ЭГК) в стандартах лечения, утвержденных МЗ РФ (№ и дата приказа, метод ТА(ЭГК), частота предоставления/кратность)	Нет стандартов
Возрастная категория	Взрослые, дети
Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Дневной стационар, стационарно
Форма оказания медицинской помощи	Плановая
Срочность начала лечения (неотложное – в теч. нескольких часов; срочное – в теч. дня; плановое; программное лечение – <i>регулярно, длительное время</i> )	Программное лечение
Заболееваемость по данным зарубежных источников	Гетерозиготная форма: 200 / 100 000/год Гомозиготная форма: 1/1 000 000 / год
Процедуры ТА (ЭГК)	ЛНП аферез (каскадная плазмофильтрация, липидная фильтрация, иммуносорбция липопротеидов, плазмасорбция липопротеидов аффинная, гемосорбция липопротеидов аффинная, гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов) ПО (для пациентов с небольшим объемом крови (дети))

Показания	<p><b>Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГоСГХС), с возраста 7 лет в случае снижения ХС-ЛНП &lt;50% и/или уровне ХС-ЛНП &gt; 9,1 ммоль/л (350 мг/дл) на фоне медикаментозной липидснижающей терапии, а также при наличии объективных доказательств прогрессирования атеросклероза, несмотря на достижение более низких уровней ХС-ЛНП</b></p> <p><b>Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГеСГХС) при наличии ИБС, других сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, рестенозов после реваскуляризирующих операций на сосудах, уровне Лп(а) &gt; 60 мг/дл при недостаточной эффективности максимально возможной медикаментозной липидснижающей терапии в сочетании с диетой (уровень ХС-ЛНП &gt; 4,1 ммоль/л (160 мг/дл) или снижение уровня ХС-ЛНП &lt;40%) в течение не менее 6 месяцев, а также при наличии объективных доказательств прогрессирования атеросклероза, несмотря на достижение более низких уровней ХС-ЛНП</b></p> <p><b>Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГеСГХС) при отмене медикаментозной липидснижающей терапии в связи с беременностью при высоком риске осложнений</b></p>
Страны, в которых определены показания к ТА (ЭГК)	Австрия, Великобритания, Германия, Италия, США, Франция, Япония и др.
Показания ASFA	<p>Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГоСГХС) – ЛНП аферез</p> <p>Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГеСГХС) – ЛНП аферез</p> <p>ГоСГХС у пациентов с небольшим объемом крови (дети) – ПО</p>
Рекомендация ASFA (уровень доказанности)	<p>Степень 1А – ЛНП аферез при ГоСГХС, ГеСГХС</p> <p>Степень 1С – ПО при ГоСГХС у пациентов с небольшим объемом крови</p>
Категория ASFA	<p>I (первая линия терапии) – ЛНП аферез при ГоСГХС</p> <p>II (вторая линия терапии) – ЛНП аферез при ГеСГХС</p> <p>II (вторая линия терапии) – ПО при ГоСГХС у пациентов с небольшим объемом крови</p>
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования (кол-во исследований/общее кол-во вкл. пациентов)	<p>ЛНП аферез – 6/228</p> <p>ПО – 0</p>
КИ – контролируемые исследования (кол-во исследований/общее кол-во вкл. пациентов)	<p>ЛНП аферез – 15/308</p> <p>ПО – 1/5</p>

Исследование серии ( $\geq 3$ пациентов) клинических случаев (кол-во серий/общее кол-во вкл. пациентов)	ЛНП аферез – 22/401 ПО – 14/62
Описание клинических случаев (кол-во случаев/общее кол-во вкл. пациентов)	ЛНП аферез – 0 ПО – 0
Уровень достоверности доказательств (УДД) и уровень убедительности рекомендаций (УУР) согласно методических рекомендаций ЦЭКМП	ГоСГХС – GPP ГеСГХС – 1А ГеСГХС при отмене медикаментозной липидснижающей терапии в связи с беременностью при высоком риске осложнений – 1С
Краткое описание заболевания (состояния)	<p>Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является моногенным заболеванием.</p> <p>В настоящее время выделяют 3 аутосомно-доминантных типа СГХС: классическую СГХС вызываемую мутациями гена рецептора ЛНП, СГХС 2 типа – мутациями гена апопротеина В, СГХС 3 типа – мутациями белка пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK-9), и аутосомно-рецессивную СГХС, вызываемую мутациями адаптерного белка 1 рецептора ЛНП. В результате каждой из этих мутаций или их сочетания снижается удаление из кровотока липопротеидов низкой плотности (ЛНП).</p> <p>Носители классической гомозиготной формы (ГоСГХС) имеют уровень холестерина 650-1000 мг/дл (17-26 ммоль/л), выраженные ксантомы к возрасту 4 лет и умирают от ишемической болезни сердца в возрасте 20 лет. У носителей гетерозиготной (ГеСГХС) формы уровень холестерина достигает 250-550 мг/дл (6,5-14,2 ммоль/л), ксантомы развиваются в возрасте до 20 лет, а атеросклероз - в возрасте 30 лет.</p>
Краткое описание методов лечения заболевания (состояния)	<p>Ингибиторы HMG-CoA-редуктазы, связывающие желчные кислоты смолы, блокаторы адсорбции холестерина, никотиновая кислота и диета могут значительно снизить уровень холестерина. Ингибиторы HMG-CoA-редуктазы снижают уровень ХС ЛНП у больных гомозиготной и гетерозиготной формами СГХС на 10% и 25-49% соответственно. Недавно одобренные ингибиторы PCSK9 представляют собой гуманизированные моноклональные антитела, которые значительно снижают уровень холестерина ЛНП. Прогрессирующее или невосприимчивое к медикаментозной терапии течение заболевания требует агрессивного хирургического лечения, такого как дистальный анастомоз подвздошной кишки, портакавальное шунтирование и трансплантация печени. Плазмообмен для лечения больных СГХС впервые был использован в 1975 году, в последствии были разработаны системы для селективного удаления атерогенных липопротеидов, позволяющие избежать потери других компонентов плазмы.</p>

<p>Обоснование необходимости применения ТА (ЭГК)</p>	<p>Однократная операция ЛНП афереза снижает уровень ХС ЛНП на 65-70%. Краткосрочные эффекты включают улучшение кровоснабжения миокарда и периферического кровотока, а также улучшение функции эндотелия. ЛНП аферез также приводит к перераспределению подклассов ЛНП, уменьшает количество аполипопротеина Е4 и экспрессию молекул адгезии (VCAM-1, E-селектин, ICAM-1). Вследствие медленной скорости восстановления уровня ЛНП после лечения (1-2 недели) усредненный по времени уровень холестерина постепенно снижается при длительном лечении. Долгосрочные наблюдения, включающие ангиографические, ультразвуковые и КТ-исследования продемонстрировали стабилизацию или регрессию коронарных стенозов, расширение диаметра коронарной артерии, уменьшение площади бляшек и снижение кальцификации бляшек. В результате длительного лечения было также продемонстрировано значительное сокращение коронарных событий.</p> <p>Цель лечения – сокращение усредненного по времени уровня общего холестерина более, чем на 50% и ХС ЛНП более, чем на 60% от исходного уровня. Средний уровень холестерина между процедурами может быть рассчитан по формуле: <math>C_{mean} = C_{min} + K (C_{max} - C_{min})</math>, где <math>C_{mean}</math> – усредненный по времени уровень ХС, <math>C_{min}</math> – уровень ХС сразу после ЛНП афереза, <math>K</math> – коэффициент рикошета, <math>C_{max}</math> – уровень до лечения. Значения <math>K</math> для гомозиготной и гетерозиготной форм СГХС были определены как 0,65 и 0,71, соответственно. Для достижения этой цели необходимо добиться снижения общего холестерина <math>\leq 65\%</math> или ЛНП <math>\leq 70\%</math> на каждой процедуре.</p> <p>Критерии отбора пациентов в разных странах:</p> <p><b>Критерии FDA:</b> (1) функциональная ГоСГХС с уровнем ХС-ЛНП <math>&gt; 500</math> мг/дл (<math>&gt; 13</math> ммоль/л); (2) функциональная ГеСГХС без известного сердечно-сосудистого заболевания, но с уровнем ХС-ЛНП <math>\geq 300</math> мг/дл (<math>&gt; 7,8</math> ммоль/л) при неэффективности <b>6-месячного</b> программного лечения, состоящего из диеты и максимально переносимой лекарственной липидснижающей терапии; (3) функциональная СГХС с известным сердечно-сосудистым заболеванием или сахарным диабетом и уровнем ХС-ЛНП <math>\geq 160</math> мг/дл (<math>&gt; 4,1</math> ммоль/л) при неэффективности <b>6-месячного</b> программного лечения, состоящего из диеты и максимально переносимой лекарственной липидснижающей терапии.</p> <p><b>Международная группа по ведению СГХС (Испания):</b> (1) ГоСГХС; (2) ГеСГХС при наличии симптомов ИБС, уровне ХС-ЛНП <math>&gt; 4,2</math> ммоль/л (162 мг/дл) или в случаях, когда уровень ХС-ЛНП <b>снижается <math>&lt;40\%</math></b>, несмотря на максимальную медикаментозную терапию.</p> <p><b>Критерии немецкого федерального комитета врачей и фондов медицинского страхования:</b> (1) ГоСГХС и (2) пациенты с тяжелой гиперхолестеринемией, у которых максимальная диетическая и лекарственная терапия в течение <b><math>&gt;1</math> года</b> была неэффективна и не позволила достоверно снизить уровень ХС-ЛНП.</p>
--	--

	<p><b>Критерии HEART-UK (Великобритания):</b> (1) ГоСГХС, в случае снижения ХС-ЛНП &lt;50% и/или уровне ХС-ЛНП &gt; 9 ммоль/л (348 мг/дл) на фоне лекарственной терапии; (2) ГеСГХС или «плохая семейная история» с объективными доказательствами прогрессирования ИБС и уровне ХС-ЛНП &gt; 5,0 ммоль/л (193 мг/дл) или снижении уровня ХС-ЛНП &lt;40%, несмотря на лекарственную терапию; (3) прогрессирующая ИБС, тяжелая гиперхолестеринемия и Лп(а) &gt; 60 мг/дл (&gt; 3,3 ммоль/л), в случае, если ХС-ЛНП остается повышенным, несмотря на лекарственную терапию.</p> <p><b>Критерии Health Insurance in Japan:</b> (1) СГХС – при наличии ксантом, а также коронарного атеросклероза, который может быть подтвержден стресс ЭКГ или ангиографией: (1а) ГоСГХС со стабильным уровнем общего ХС &gt;500 мг/дл (&gt;12,9 ммоль/л); (1б) ГеСГХС если уровень общего ХС без лечения &gt;400 мг/дл (&gt;10,3 ммоль/л) и он не может быть снижен медикаментозной терапией &lt;250 мг/дл (&lt;6,5 ммоль/л); (2) облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, если одновременно: стадия ишемии по Фонтане ≥2, общий холестерин &gt; 220 мг/дл (&gt;5,7 ммоль/л) и ХС-ЛНП &gt; 140 мг/дл (&gt;3,6 ммоль/л) на фоне лекарственной терапии, наличие облитерации артерий ниже подколенной ямки или распространенный атеросклероз с ограничениями хирургического лечения и неэффективностью медикаментозной терапии</p> <p>Во время беременности уровни ХС-ЛНП у лиц, страдающих СГХС, могут повышаться до экстремальных уровней (1000 мг/дл – 26 ммоль/л) и могут поставить под угрозу маточно-плацентарную перфузию. ЛНП аферез может обеспечить успешное завершение беременности.</p> <p>ПО эффективен, но наличие систем селективного удаления ЛНП и их превосходная эффективность при удалении холестерина делает его использование редким. ПО может быть единственным вариантом у маленьких детей, где экстракорпоральный объем систем селективного удаления слишком велик. Было рекомендовано, чтобы аферез начинался с 6 или 7 лет, для предотвращения аортального стеноза, встречающегося при ГоСГХС.</p>
Технические особенности	<p>Существует несколько систем для ЛНП афереза: каскадная плазмофильтрация, липидная фильтрация, иммуносорбция липопротеидов, плазмосорбция липопротеидов аффинная, гемосорбция липопротеидов аффинная, гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов (HELP система). Они сопоставимы по уменьшению уровня холестерина и побочным эффектам. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) противопоказаны при использовании аффинной плазмосорбции и гемосорбции липопротеидов. Контакт крови с поверхностью адсорбента приводит к генерации калликреина, который способствует превращению брадикининогена в брадикинин. Инактивация брадикинина киназой II блокируется АПФ ингибиторами. Это приводит к брадикининовым эффектам, гипотензии, покраснению лица (flushing). Подобные эффекты не замечены при использовании других технологий ЛНП афереза, в т.ч. иммуносорбции липопротеидов.</p>

	<p>При использовании некоторых систем для ЛНП афереза происходит значимое снижение витамина В<sub>12</sub>, трансферрина и ферритина, что может привести к анемии и обуславливает необходимость заместительной терапии витамином В<sub>12</sub> и железом.</p> <p>При КПФ и липидной фильтрации использовать фракционаторы плазмы с размером пор 30 нм</p>
Перфузируемый объем плазмы (крови)	ЛНП аферез: зависит от используемого оборудования. Обычно 1-2 ОЦП ПО: 1-1,5 ОЦП
Частота	Определяется индивидуально чтобы уменьшить усредненный по времени уровень ХС-ЛНП $\geq 60\%$ Обычно 1 раз в 1-2 недели
Замещающая жидкость (при необходимости)	ЛНП аферез: не требуется ПО: альбумин
Стабилизация крови (антикоагуляция)	Нет особенностей
Продолжительность лечения с использованием ТА(ЭГК) и кол-во процедур	ГоСГХС: неопределенно долго ГеСГХС: длительность определяется индивидуально исходя из результативности комплексного лечения
Показатели, использующиеся для мониторинга течения заболевания (состояния)	<p>Клинические симптомы (ксантомы, ксантелазмы, липоидная дуга роговицы, сердечно-сосудистые события, дистация безболевой ходьбы, изменения медикаментозной терапии (уменьшение дозы нитратов и др.))</p> <p>Лабораторные показатели липидного обмена (ОХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ)</p> <p>Лабораторные показатели, связанные с плеiotропными и потенциальными побочными эффектами ЛНП афереза (общий анализ крови, ферритин)</p> <p>Инструментальные показатели, характеризующие атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы (ЭГК, ЭхоКГ, Стресс-тест, мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей)</p> <p>Другие инструментальные показатели, характеризующие накопление холестерина в организме (УЗИ ахиллова сухожилия)</p>
Критерии оценки эффективности лечения – клинические	Частота приступов стенокардии, сердечно-сосудистые события после начала лечения, динамика дистации безболевой ходьбы, уменьшение количества и дозы лекарственных средств, динамика видимых отложений холестерина
Критерии оценки эффективности лечения – лабораторные	Концентрация ОХС и ХС ЛНП плазмы крови

Критерии оценки эффективности лечения – инструментальные	Динамика показателей инструментальных методов исследования сосудистого русла (ЭГК, ЭхоКГ, Стресс-тест, мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей) Эффекты, выявляемые инструментальными методами, связанные с уменьшением размеров атеросклеротических бляшек, можно ожидать после длительного программного лечения, в основе которого лежит достижение и длительное поддержание отрицательного баланса холестерина в организме
Критерии качества оказания медицинской помощи с использованием ТА (ЭГК) (событийные, временные, результативные, дополнительные)	Событийные – программное (регулярное) использование методов ЛНП афереза Результативные – снижение общего холестерина $\geq 55\%$ или ХС-ЛНП $\geq 60\%$ на каждой процедуре ЛНП афереза.
Литература (наиболее важная)	По состоянию на 30 сентября 2017 г. произведен поиск англоязычных статей в системах PubMed и MeSH по терминам hypercholesterolemia and apheresis. 1. Диагностика и коррекция нарушения липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза <a href="http://www.noatero.ru/ru/diagnostika-i-korrekcija-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-celyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza">http://www.noatero.ru/ru/diagnostika-i-korrekcija-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-celyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza</a> 2. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии // Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. – №4. – С.21 - 29 3. Тишко В.В. Отдаленные результаты влияния эфферентной терапии на частоту ангиографического рестеноза коронарных артерий у больных стабильной стенокардией напряжения после коронарной ангиопластики и стентирования // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2015. – Том 49, №1. –С.7-12. 4. Cashin-Hemphill L., Noone M., Abbott J.F., Waksmonski C.A., Lees R.S. Low-density lipoprotein apheresis therapy during pregnancy // Am. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 86, №10ю – P. 1160, A10. 5. Ezhov M.V., П'ина L.N., Safarova M.S., Afanasieva O.I., Adamova I.Y., Atanesyan R.V., Konovalov G.A., Akchurin R.S., Pokrovsky S.N. Cascade plasma filtration during the first year after CABG in patients with hyperlipidemia refractory to statins // Atheroscler. Suppl. – 2013. – Vol.14, №1. – P.101-105. 6. Gordon B.R., Kelsey S.F., Dau P.C., Gotto A.M. Jr., Graham K., Illingworth D.R., Isaacsohn J., Jones P.H., Leitman S.F., Saal S.D., Stein E.A., Stern T.N., Troendle A., Zwiener R.J. Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. Liposorber Study Group // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 81, №4. P. 407-411. 7. Guidelines on the Use Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. // J.Clin.Apheresis. – 2016. – Vol.31. – P. 165-166.

8. Keller C. LDL-apheresis in homozygous LDL-receptor-defective familial hypercholesterolemia: the Munich experience // *Atheroscler. Suppl.* – 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 21-26.
9. Kitano Y., Thompson G.R. The familial hypercholesterolemia regression study: a randomized comparison of therapeutic reduction of both low-density lipoprotein and lipoprotein(a) versus low-density lipoprotein alone // *Ther. Apher.* – 1997. – Vol.1, №2. – P.187-190.
10. Kroon A.A., Aengevaeren W.R., van der Werf T., Uijen G.J., Reiber J.H., Brusckhe A.V., Stalenhoef A.F. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis // *Circulation.* – 1996, - Vol.93, №10. P. 1826-1835.
11. Mabuchi H., Koizumi J., Shimizu M., Kajinami K., Miyamoto S., Ueda K., et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol.82, №12. – P. 1489-1495.
12. Matsuzaki M., Hiramori K., Imaizumi T., Kitabatake A., Hishida H., Nomura M., Fujii T., Sakuma I., Fukami K., Honda T., Ogawa H., Yamagishi M. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40, №2. – P. 220-227.
13. Nishimura S., Sekiguchi M., Kano T., Ishiwata S., Nagasaki F., Nishide T., Okimoto T., Kutsumi Y., Kuwabara Y., Takatsu F., Nishikawa H., Daida H., Yamaguchi H. Effects of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: Japan Low-density Lipoprotein Apheresis Coronary Atherosclerosis Prospective Study (L-CAPS) // *Atherosclerosis.* – 1999. – Vol.144, №2. – P.409-417.
14. Safarova M.S., Ezhov M.V., Afanasieva O.I., Matchin Yu.G., Atanesyan R.V., Adamova I.Yu., Utkina E.A., Konovalov G.A., Pokrovsky S.N. Effect of specific Lp(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography // *Atheroscler. Suppl.* – 2013. – Vol.14. – P. 93-99.
15. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH. 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 Jun;31(3):149-62.
16. Tatami R., Inoue N., Itoh H., Kishino B., Koga N., Nakashima Y., Nishide T., Okamura K., Saito Y., Teramoto T., et al. // Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. The LARS Investigators // *Atherosclerosis.* – 1992. – Vol. 95, №1. P. 1-13.
17. Thompson G.R. The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular diseases // *Atheroscler. Suppl.* – 2013. – Vol. 14, №1. – P. 67-70.

- |  |   |
|--|---|
|  | 18. Wang A., Richhariya A., Shrvanthi R. et al. Systematic review of low-density lipoprotein cholesterol apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia // J.Am.Heart.Assoc. – Vol.5, №7. – pii: e003294. doi: 10.1161/JAHA.116.003294. |
|--|---|

**Гиперлипопротеидемия(а) [гиперЛп(а)-липопротеидемия, Лп(а) гиперлипопротеидемия]**

Диагноз	Гиперлипопротеидемия(а)
Код МКБ	E78.8
Наличие информации об использовании методов ТА (ЭГК) в российских клинических рекомендациях (метод ТА (ЭГК), название клинических рекомендаций, принявшая профессиональная ассоциация, год утверждения)	ЛНП-аферез – «Диагностика и коррекция нарушения липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» Российские рекомендации, Российское кардиологическое общество, Национальное общество по изучению атеросклероза, Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, 2017
Наличие информации об использовании методов ТА (ЭГК) в стандартах лечения, утвержденных МЗ РФ (№ и дата приказа, метод ТА(ЭГК), частота предоставления/кратность)	Нет стандартов
Возрастная категория	Взрослые
Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Дневной стационар, стационарно
Форма оказания медицинской помощи	Плановая
Срочность начала лечения (неотложное – в теч. нескольких часов; срочное – в теч. дня; плановое; программное лечение – <i>регулярно, длительное время</i> )	Программное лечение
Заболеваемость по данным зарубежных источников	Нет информации
Процедуры ТА (ЭГК)	Лп(а) аферез ЛНП аферез (каскадная плазмофильтрация, липидная фильтрация, иммуносорбция липопротеидов, плазмосорбция липопротеидоа аффинная, гемосорбция липопротеидов аффинная, гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов)

<b>Показания</b>	<b>Гиперлипопротеидемия(а) при уровне Лп(а) &gt; 60 мг/дл, при наличии ИБС, других сердечно-сосудистых заболеваний, рестенозов после реваскуляризирующих операций на сосудах, особенно при наличии рефрактерной к лечению гиперхолестеринемии</b>
Страны, в которых определены показания к ТА (ЭГК)	Великобритания, Германия, Италия, США и др.
Показания ASFA	Лп(а) гиперлипидемия
Рекомендация ASFA (уровень доказанности)	Степень 1B
Категория ASFA	II (вторая линия терапии)
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования (кол-во исследований/общее кол-во включенных пациентов)	ЛНП аферез – 2/41
КИ – контролируемые исследования (кол-во исследований/общее кол-во включенных пациентов)	ЛНП аферез – 3/293 Лп(а) аферез – 1/30
Исследование серии ( $\geq 3$ пациентов) клинических случаев (кол-во серий/общее кол-во включенных пациентов)	ЛНП аферез – 6/95 Лп(а) аферез – 2/6
Описание клинических случаев (кол-во случаев/общее кол-во включенных пациентов)	ЛНП аферез – 2/2 Лп(а) аферез – 10/11
Уровень достоверности доказательств (УДД) и уровень убедительности рекомендаций (УУР) согласно методических рекомендаций ЦЭКМП	1B
Краткое описание заболевания (состояния)	Липопротеид(а) [Лп(а)] представляет собой сложный надмолекулярный комплекс, состоящий из частицы подобной липопротеиду низкой плотности [ЛНП], в которой апобелок В100 связан дисульфидной связью с молекулой уникального полиморфного белка апобелка(а) [апо(а)]. Концентрация Лп(а) в плазме генетически контролируется, но у различных индивидуумов варьируется от 0,1 до 300 мг/дл и выше.

	<p>Условно принятая граница нормы - 30 мг/дл, в соответствии с Консенсусом Европейского общества изучения Атеросклероза – 50 мг/дл. Апо(а) имеет структурную гомологию с молекулой плазминогена, но значительно превосходит его по молекулярному весу, имея множество повторов IV крингла плазминогена. В силу этой гомологии апо(а) и отсутствия ферментативной активности, свойственной плазминогену, Лп(а) способен несколькими путями ингибировать процессы фибринолиза. Лп(а) также обладает выраженными проатерогенным действием, способствуя образованию атеросклеротических поражений сосудов, начиная от образования липидных полос. За счет содержания окисленных фосфолипидов в Лп(а) и взаимодействия с моноцитарным белком хемоаттрактантом-1 (MCP-1) Лп(а) способен усиливать воспаление в интиме в зоне поражения. Такое сочетание проатерогенного, провоспалительного и протромбогенного потенциала Лп(а) способствует развитию атеросклероза коронарных, сонных и периферических артерий, окклюзии артерий после операции по реваскуляризации миокарда, а также сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт.</p>
<p>Краткое описание методов лечения заболевания (состояния)</p>	<p>Уровень Лп(а) в плазме находится под генетическим контролем и устойчив к диете и липид-снижающей медикаментозной терапии.</p> <p>Исключение составляют высокие дозы препаратов ниацина (1-3 г / день), которые позволяют снизить уровень Лп(а) до 30%.</p> <p>Недавно одобренные ингибиторы пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9), представляющие собой гуманизированный моноклональный антитела, также могут достоверно снижать концентрацию Лп(а) до 30%, однако механизм данного действия пока не понятен.</p>
<p>Обоснование необходимости применения ТП (ЭГК)</p>	<p>Методы терапевтического афереза остаются единственной возможностью эффективного воздействия на уровень Лп(а). При этом все доступные в настоящее время системы для ЛНП афереза способны снизить концентрацию Лп(а) в процессе процедуры на 40-70%. Согласно результатам ряда клинических исследований проведение ЛНП афереза у пациентов с повышенной концентрацией Лп(а) и тяжелой ИБС приводило к достоверному облегчению стенокардии через 3-5 месяцев лечения, статистически значимому снижению количества сердечно-сосудистых событий и улучшению качества жизни.</p> <p>Проспективное контролируемое исследование, проведенное в Германии с включением 170 больных с ГиперЛп(а) липопротеидемией и прогрессирующей ИБС на фоне максимально-переносимой гиполипидемической терапии показало, что регулярное проведение ЛНП афереза таким больным приводило к статистически значимому 80% снижению сердечно-сосудистых событий, включая коронарную смерть, фатальный и нефатальный ИМ, операций по реваскуляризации миокарда, а также к стабилизации и регрессии атеросклеротических бляшек, оцененных методами внутрисосудистой визуализации относительно</p>

	<p>двухлетнего периода до начала лечения методами терапевтического афереза.</p> <p>В рандомизированном исследовании по оценке кратковременных эффектов ЛНП афереза у 20 пациентов с ИБС и уровнем Лп(а) &gt; 60 мг/дл (15 – группа афереза и 5 – контрольная группа) уже через 24 часа после проведения процедуры ЛНП аферез было показано небольшое, но статистически значимое улучшение показателей фракции выброса и перфузии миокарда, на фоне снижения уровня Лп(а) на 55%.</p> <p>В нескольких клинических исследованиях с включением небольшого количества пациентов было показано, что специфическое удаление Лп(а) из плазмы крови методом иммуносорбции на колонке «Лп(а) Липопак» приводило к снижению тяжести стенокардии и стабилизации атеросклеротического процесса.</p> <p>В единственном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании было показано, что регулярное проведение Лп(а) афереза приводит к достоверной регрессии и стабилизации атеросклероза коронарных и сонных артерий по результатам количественной коронароангиографии, внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий и дуплексного сканирования сонных артерий.</p> <p>Международная группа по ведению СГХС (Испания) рекомендует снижать уровень Лп(а) &lt; 50мг/дл.</p> <p>Критерии отбора пациентов в разных странах:</p> <p><b>Критерии HEART-UK (Великобритания):</b> одновременно прогрессирующая ИБС, гиперхолестеринемия и Лп(а) &gt; 60 мг/дл, в случае, если ХС-ЛНП остается повышенным (&gt; 3,2 ммоль/л), несмотря на максимальную лекарственную терапию.</p> <p><b>Критерии немецкого федерального комитета врачей и фондов медицинского страхования:</b> прогрессирующая ИБС, подтвержденная документально клиническими симптомами и данными инструментальных исследований, если при двукратном исследовании, концентрация Лп(а) &gt; 60 мг/мл, даже если концентрация ХС-ЛНП ниже чем 3,3 ммоль/л (130 мг/дл).</p>
Технические особенности	<p>Существует несколько систем для ЛНП афереза: каскадная плазмофильтрация, липидная фильтрация, иммуносорбция липопротеидов, плазмосорбция липопротеидов аффинная, гемосорбция липопротеидов аффинная, гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов (HELP система). Они сопоставимы по уменьшению уровня Лп(а).</p> <p>При КПФ и липидной фильтрации необходимо использовать фракционаторы плазмы с размером пор 30 нм.</p> <p>Наиболее эффективно, селективно и высокоспецифично уровень Лп(а) позволяет снизить Лп(а) аферез – Лп(а) иммуносорбция на специальных иммуносорбционных колонках.</p>

	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) противопоказаны при использовании аффинной плазмасорбции и гемосорбции липопротеидов. Контакт крови с поверхностью адсорбента приводит к генерации калликреина, который способствует превращению брадикининогена в брадикинин. Инактивация брадикинина киназой II блокируется АПФ ингибиторами. Это приводит к брадикининовым эффектам, гипотензии, покраснению лица (flushing). Подобные эффекты не замечены при использовании других технологий ЛНП афереза, в т.ч. иммуносорбции липопротеидов.
Перфузируемый объем плазмы	ЛНП аферез, Лп(а) аферез: зависит от используемого оборудования. Обычно 1,5-2 ОЦП
Частота	1 раз в 2 недели
Замещающая жидкость (при необходимости)	Не требуется
Стабилизация крови (антикоагуляция)	Нет особенностей
Продолжительность лечения с использованием ТА(ЭГК) и кол-во процедур	Длительно (годы), длительность определяется индивидуально исходя из результативности комплексного лечения. Цель лечения – поддержание уровня Лп(а) < 50 мг/дл
Показатели, использующиеся для мониторинга течения заболевания (состояния)	Клинические симптомы (сердечно-сосудистые события, дистанция безболевого ходьбы, изменения медикаментозной терапии (уменьшение дозы нитратов и др.), динамика тяжести стенокардии) Лабораторные показатели липидного обмена (Лп(а), ОХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ) Лабораторные показатели, связанные с плеiotропными и потенциальными побочными эффектами ЛНП/ Лп(а) афереза (общий анализ крови, ферритин, фибриноген) Инструментальные показатели, характеризующие атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы (ЭГК, ЭхоКГ, Стресс-тест, мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей)
Критерии оценки эффективности лечения – клинические	Частота приступов стенокардии, сердечно-сосудистые события после начала лечения, динамика дистанции безболевого ходьбы, уменьшение количества и дозы лекарственных средств
Критерии оценки эффективности лечения – лабораторные	Концентрация Лп(а) плазмы крови
Критерии оценки эффективности лечения – инструментальные	Динамика показателей инструментальных методов исследования сосудистого русла (ЭГК, ЭхоКГ, Стресс-тест, мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей)

<p>Критерии качества оказания медицинской помощи с использованием ТА (ЭГК) (событийные, временные, результативные, дополнительные)</p>	<p>Событийные – программное (регулярное) использование методов ЛНП афереза или Лп(а) афереза.  Результативные – снижение уровня Лп(а) сразу после экстракорпоральной операции <math>\geq 60\%</math> от исходного.</p>
<p>Литература (наиболее важная)</p>	<p>По состоянию на 30 сентября 2017 г. произведен поиск англоязычных статей в системах PubMed и MeSH по терминам lipoprotein (a) and apheresis.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. «Диагностика и коррекция нарушения липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» <a href="http://www.noatero.ru/ru/diagnostika-i-korrekcija-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-celyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza">http://www.noatero.ru/ru/diagnostika-i-korrekcija-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-celyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza</a></li> <li>2. Guidelines on the Use Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. // J.Clin.Apheresis. – 2016. – Vol.31. – P. 165-166.</li> <li>3. Heigl F., Hettich R., Lotz N., Reeg H., Pflederer T., Osterkorn D., et al. Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL- or Lp(a) hyperlipoproteinemia: Findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany // Atheroscler. Suppl. – 2015. – Vol.18. – P.154-162.</li> <li>4. Hohenstein B., Julius U., Lansberg P., Jaeger B., Mellwig K.P., Weiss N., et al. Rationale and design of MultiSELEct: A European Multicenter Study on the Effect of Lipoprotein(a) Elimination by lipoprotein apheresis on Cardiovascular outcomes. Atheroscler. Suppl. –2017. Vol.30. – P.180-186.</li> <li>5. Khan T.Z., Hsu L.Y., Arai A.E., Rhodes S., Pottle A., Wage R., et al. Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): a randomized controlled cross-over trial // Eur. Heart. J. – 2017. – Vol. 38, №20. – P. 1561-1569.</li> <li>6. Kitano Y., Thompson G.R. The familial hypercholesterolemia regression study: a randomized comparison of therapeutic reduction of both low-density lipoprotein and lipoprotein(a) versus low-density lipoprotein alone // Ther. Apher. – 1997. – Vol.1, №2. – P.187-190.</li> <li>7. Klingel R, Heibges A, Fassbender C; Pro(a)LiFe-Study Group. Prevention of cardiovascular complications in patients with Lp(a)-hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular disease by long-term lipoprotein apheresis according to German national guidelines. Clin. Res. Cardiol. Suppl. 2017 Mar;12 (Suppl 1):38-43. doi: 10.1007/s11789-017-0082-3.</li> <li>8. Pokrovsky S.N., Afanasieva O.I., Safarova M.S., Balakhonova T.V., Matchin Yu.G., Adamova I.Yu., Konovalov G.A., Ezhov M.V. Specific Lp(a) apheresis: A tool to prove lipoprotein(a) atherogenicity // Atheroscler. Suppl.. – 2017. – Vol.30. – P. 166-173.</li> </ol>

- |  |   |
|--|---|
|  | <ol style="list-style-type: none"><li>9. Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Ezhov MV. <i>Curr Opin Lipidol.</i> 2016 Aug;27(4):351-8. doi: 10.1097/MOL.0000000000000319.</li><li>10. Schatz U., Tselmin S., Muller G., Julius U., Hohenstein B., Fischer S., et al. Most significant reduction of cardiovascular events in patients undergoing lipoproteinapheresis due to raised Lp(a) levels - A multicenter observational study // <i>Atheroscler. Suppl.</i> – 2017. – Vol.30. – P. 246-252.</li><li>11. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH. 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. <i>J Clin Apher.</i> 2016 Jun;31(3):149-62.</li></ol> |
|--|---|

### Возрастная макулярная дегенерация, сухая форма

Диагноз	Возрастная макулярная дегенерация (ВМД)
Код МКБ	H35.3
Наличие информации об использовании методов ТА (ЭГК) в российских клинических рекомендациях (метод ТА (ЭГК), название клинических рекомендаций, принявшая проф. ассоциация, год утверждения)	Нет
Наличие информации об использовании методов ТА (ЭГК) в стандартах лечения, утвержденных МЗ РФ (№ и дата приказа, метод ТА(ЭГК), частота предоставления/кратность)	Нет
Возрастная категория	Взрослые
Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно
Форма оказания медицинской помощи	Плановая
Срочность начала лечения (неотложное – в теч. нескольких часов; срочное – в теч. дня; плановое; программное лечение – <i>регулярно, длительное время</i> )	Плановое
Заболеваемость по данным источников	1,8:100 000/год <sup>2</sup>
Процедуры ТА (ЭГК)	Каскадная плазмодифльтрация (КПФ) (реоферез)

<b>Показания</b>	<p><b>Возрастная макулярная дегенерция, сухая форма: промежуточная (категория 3 AREDS) и поздняя стадия (категория 4 AREDS):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– предпочтительно с наличием друз в области макулы с максимальной коррекцией остроты зрения в диапазоне от 20/40 до 20/125;</li> <li>– при отсутствии следующих поражения обоих глаз (и/или): географическая атрофия вовлекающая область макулы, хороидальная неоваскуляризация включающая фиброваскулярные рубцы;</li> <li>– при отсутствии тяжелых заболеваний сердца, легких, печени, почек, анемии тяжелой степени, выраженных нарушений системы свертывания крови;</li> <li>– при ухудшении состояния (в т.ч. нарастании стадии заболевания) не смотря на проводимую консервативную терапию в течении 6 мес.</li> </ul>
Страны, в которых определены показания к ТА (ЭГК)	Германия, США, Канада и др.
Показания ASFA	Нет уточнений
Рекомендация ASFA (уровень доказанности)	1B
Категория ASFA	I
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования (кол-во исследований/общее кол-во включенных пациентов)	8/490
КИ – контролируемые исследования (кол-во исследований/общее кол-во включенных пациентов)	2/359
Исследование серии ( $\geq 3$ пациентов) клинических случаев (кол-во серий/общее кол-во включенных пациентов)	8/97
Описание клинических случаев (кол-во случаев/общее кол-во включенных пациентов)	Не применимо

Уровень достоверности доказательств (УДД) и уровень убедительности рекомендаций (УУР) согласно методических рекомендаций ЦЭКМП	
Краткое описание заболевания (состояния)	<p>ВМД является ведущей причиной потерей зрения у пожилых людей в развитых странах. Она представляет собой патологическое состояние проявляющееся потерей центрального зрения. Сухая форма ВМД является наиболее частой формой и характеризуется развитием накоплений отложений ( друз), которые нарушают функцию сетчатки и могут прогрессировать до географической атрофии, приводящей к полной потере зрения. Влажная форма ВМД наиболее тяжелая форма заболевания, характеризующаяся ненормальной макулярной неоваскуляризацией. Изменяемыми (внешними) факторами риска ВМД являются курение и ожирение. Генетические факторы риска включают мутации в метаболических путях факторов комплемента, холестерина, коллагенового матрикса и ангиогенеза. Патогенез ВМД не полностью ясен, но важную роль может играть физиологическое старение, характеризующееся накоплением липофусцеина в пигментных клетках сетчатки, хориоидальной ишемией и оксидативным повреждением.</p>
Краткое описание методов лечения заболевания (состояния)	<p>Медикаментозное лечение сухой формы ВМД ограничено приемом пищевых добавок, содержащих высокие дозы антиоксидантов и цинка. Развиваются различные варианты таргетной терапии, включая агенты которые уменьшают оксидативный стресс, сдерживают воспаление, уменьшают токсичные побочные эффекты или действуют как модуляторы цикла превращения родопсина, нейропротектанты или сосудистые ген-модификаторы. ВМД в настоящее время лечится с использованием лазерной фотокоагуляции, фотодинамической терапии и терапии антителами к фактору роста эндотелия сосудов.</p>
Обоснование необходимости применения ТП (ЭГК)	<p>Реоферез (который также называю двойным фильтрационным плазмаферезом, каскадным фильтрационным плазмаферезом, двойным мембранным плазмаферезом ли каскадной плазмодифльтрацией) удаляет молекулы большого молекулярного веса (например, фибриноген, холестерин ЛНП, фибронектин, фактор фон Виллебранда), которые могут ухудшать ретинальную микроциркуляцию и способствовать состоянию хронического воспаления. Реоферез также приводит к уменьшению вязкости крови и плазмы, агрегации тромбоцитов и эритроцитов, увеличивает деформируемость мембраны эритроцитов, что может также улучшать перфузию и функцию пигментного эпителия сетчатки.</p> <p>Многочисленные исследования сообщают об эффективности реофереза в лечении сухой формы ВМД. В самом последнем опубликованном рандомизированном контролируемом исследовании по использованию реофереза при сухой форме ВМД было проведено сравнение 38 пациентов, которые получили 8 процедур реофереза в течении 10 недель, с 34 пациентами контрольной группы без реофереза. Было установлено, что максимальная коррекция остроты зрения в группе реофереза достоверно улучшилась с 0,61 (0,05-1,00) до 0,68 (0,35-1,00) (Blaha, 2013).</p>

	<p>В аналогичной группе было отмечено достоверное уменьшение области друзеноидной отслойки пигментного эпителия сетчатки в контролируемом исследовании 25 пациентов (Rencova, 2013). Оба исследования показали отсутствие прогрессирования сухой формы ВМД в группе реоферез в течение 2,5 лет после окончания лечения, свидетельствующее о том что реоферез может замедлить или остановить прогрессирование сухой формы ВМД.</p> <p>Самое большое контролируемое исследование на сегодняшний день – это RheoNet регистр (Klingel, 2010), 279 пациентов с сухой формой ВМД были пролечены реоферезом по сравнению с 55 нелеченными пациентами контрольной группы. В группе реофереза улучшение остроты зрения большее или равное одной линии таблиц ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) было отмечено в 42%, по сравнению с улучшением в 26% в контрольной группе. Потеря зрения большая или равная одной линии ETDRS была отмечена в 17% в группе реофереза, против 40% в контроле. Различия были статистически достоверны.</p> <p>MIRA-1, самое большое на сегодняшний день рандомизированное двойное-слепое плацебо (ложная процедура) контролируемое исследование, в которое вошло 216 пациентов, было признано недостаточным для демонстрации достоверных различий между контрольной группой и группой реофереза вследствие того что результаты в контрольной группе были лучше, чем прогнозировалось. Анализ выявил, что у 37% леченных реоферезом пациентов и у 29% пациентов контрольной группы был нарушен протокол исследования – не соблюдены критерии исключения, что привело к систематической ошибке финальных результатов исследования. Исключив тех пациентов, у которых вклад в потерю зрения вносили другие причины, исследование продемонстрировало достоверное улучшение в группе реофереза, однако исследование было признано недостаточно мощным для выдачи разрешения FDA (Pulido, 2006).</p> <p>Критика существующих в настоящее время доказательств, поддерживающих использование реофереза для лечения сухой формы ВМД, основывается на недостатке понимания механизмов, в результате действия которых удаление высокомолекулярных компонентов плазмы крови улучшает микроциркуляцию пигментного эпителия сетчатки, неопределенность связи ближайшей клинической значимости полученных зрительных улучшений и естественного течения заболевания, которое может иметь стабильное течение без ухудшений в течение длительного периода времени и друз, которые могут спонтанно регрессировать и исчезать без лечения</p>
Технические особенности	При КПФ (реоферезе) необходимо использовать фракционаторы плазмы с размером пор 30 нм с нерегулярными порами (Evaflux 4A20, Cascadeflo EC40)
Перфузируемый объем плазмы	1-1,5 ОЦП
Частота	8-10 процедур 2 раза в неделю
Замещающая жидкость (при необходимости)	Нет необходимости

Стабилизация крови (антикоагуляция)	Нет особенностей При наличии картины неоваскуляризации (наличии новообразованных, незрелых сосудов в тканях глаза) относится к пациенту как пациенту с угрозой кровотечения – антикоагулянтном выборе является цитрат, возможно применение управляемой стабилизации крови гепарином
Продолжительность лечения с использованием ТА(ЭГК) и кол-во процедур	Эффекта курса КПФ из 8-10 процедур хватает по крайней мере на 4 года
Показатели, используемые для мониторинга течения заболевания (состояния)	Изменение остроты зрения (тест Амслера, таблицы ETDRS), изменение количества и размера друз, тенденция к слиянию друз, оценка рефлективности слоя пигментного эпителия сетчатки (оптическая когерентная томография (ОСТ)), изменение интенсивности гемодинамики в сосудах сосудистой оболочки (ОСТ-ангиография), изменение яркостной чувствительности (микропериметрия), изменение показателей качества жизни (опросник VFQ-25 – Visual Functioning Questionnaire-25)
Критерии оценки эффективности лечения – клинические	Увеличение остроты зрения, уменьшение интенсивности искажений при тестировании (тест Амслера, таблицы ETDRS), показателей качества жизни (опросник VFQ-25 – Visual Functioning Questionnaire-25) – кратность выполнения: до начала лечения, сразу и через 1 мес. после проведенного лечения
Критерии оценки эффективности лечения – лабораторные (желательно)	Динамика уровня общего белка, альбумина, фибриногена, IgM, общего ХС, ХС-ЛНП, β2-макроглобулина, вязкости крови и плазмы, агрегации эритроцитов – кратность выполнения: до начала лечения, сразу после проведенного лечения
Критерии оценки эффективности лечения – инструментальные (желательно)	Изменение количества и размера друз, тенденция к слиянию друз, оценка рефлективности слоя пигментного эпителия сетчатки (оптическая когерентная томография (ОСТ)), усиление перфузии в сосудах собственно сосудистой оболочки в области центральной зоны (ОСТ-ангиография), повышение яркостной чувствительности (микропериметрия) – кратность выполнения: до начала лечения, сразу и через 1 мес. после проведенного лечения
Критерии качества оказания медицинской помощи с использованием ТА (ЭГК) (событийные, временные, результативные, дополнительные)	Событийные – проведено лечение с использованием КПФ (реофереза) при наличии показаний, ухудшении состояния (в т.ч. нарастании стадии заболевания) не смотря на проводимую консервативную терапию в течении 6 мес.

Литература (наиболее важная)	<p>По состоянию на 30 апреля 2018 г. произведен поиск англоязычных статей в системах PubMed и MeSH по терминам macular degeneration and apheresis.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Blaha M., Rencova E., Langrova H., Studnicka J., Blaha V., Rozsival P., Lanska M., Sobotka L. Rheohaemapheresis in the treatment of nonvascular age-related macular degeneration // <i>Atheroscler. Suppl.</i> . – 2013. – Vol.14. - P.179-184.</li> <li>2. Finger R.P., Krohne T.U., Charbel Issa P., Fleckenstein M., Scholl H.P., Holz F.G.. Plasmapheresis for dry age-related macular degeneration—evidence based? // <i>Retina.</i> – 2009. – Vol.29. – P.569-572.</li> <li>3. Guidelines on the Use Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. // <i>J.Clin.Apheresis.</i> – 2016. – Vol.31. – P. 169-170.</li> <li>4. Klingel R., Fassbender C., Fassbender T., Gohlen B.. Clinical studies to implement rheopheresis for age-related maculardegeneration guided by evidence-based-medicine // <i>Transfus.Apher.Sci.</i> – 2003. – Vol.29. – P.71-84.</li> <li>5. Klingel R., Fassbender C. Heibges A., Koch F., Nasemann J., Engelmann K., Carl T., Meinke M., Erdtracht B. RheoNet registry analysis of rheopheresis for microcirculatory disorders with a focus on age-related macular degeneration // <i>Ther.Apher.Dial.</i> – 2010. – Vol.14. – P.276-286.</li> <li>6. Otto J. Rheohaemapheresis // <i>Transfus.Apher. Sci.</i> – 2010. – Vol. 43. – P.217-222.</li> <li>7. Pulido J., Sanders D., Winters J.L., Klingel R. Clinical outcomes and mechanism of action for rheopheresis treatment of age- related macular degeneration (AMD) // <i>J.Clin.Apher.</i> – 2005. – Vol.20. – P.185-194.</li> <li>8. Pulido J.S., Winters J.L., Boyer D. Preliminary analysis of the final multicenter investigation of rheopheresis for age related macular degeneration (AMD) trial (MIRA-1) results // <i>Trans.Am.Ophthalmol.Soc.</i> – 2006. – Vol.104. – P.221-231.</li> <li>9. Rencovd E., Blaha M., Studnicka J., Blaha V., Brozik J., Pazderova M., Rozsival P., Langrova H. Reduction in the drusenoid retinal pigment epithelium detachment area in the dry form of age-related macular degeneration 2.5 years after rheohemapheresis // <i>Acta Ophthalmol.</i> – 2013. – Vol.91. P.e406-e408.</li> </ol>
------------------------------	--

### Тромбоз центральной вены сетчатки

Диагноз	Тромбоз центральной вены сетчатки
Код МКБ	Н34.0, Н34.8
Наличие информации об использовании методов ТА (ЭГК) в российских клинических рекомендациях (метод ТА (ЭГК), название клинических рекомендаций, принявшая проф. ассоциация, год утверждения)	Нет данных
Наличие информации об использовании методов ТА (ЭГК) в стандартах лечения, утвержденных МЗ РФ (№ и дата приказа, метод ТА(ЭГК), частота предоставления/кратность)	Приказ МЗ РФ от 24 декабря 2012 г. N 1491н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при тромбозе вен сетчатки", Плазмаферез, частота предоставления 0,8; кратность 3
Возрастная категория	Взрослые
Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно
Форма оказания медицинской помощи	Неотложная, плановая
Срочность начала лечения (неотложное – в теч. нескольких часов; срочное – в теч. дня; плановое; программное лечение – <i>регулярно, длительное время</i> )	Срочное (срок до 3-х дней от начала заболевания) Плановое (до 1 месяца от начала заболевания)
Заболеваемость по данным источников	214:100 000/год <sup>2</sup>

Процедуры ТА (ЭГК)	Каскадная плазмофильтрация (КПФ) (реоферез) Плазмаферез (ПА) Эритроцитаферез (ЭЦА) Гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов (ГПЛ)
<b>Показания</b>	<b>Ишемический тромбоз ЦВС давностью до 1 месяца</b>
Страны, в которых определены показания к ТА (ЭГК)	Нет информации
Показания ASFA	Нет
Рекомендация ASFA (уровень доказанности)	Нет
Категория ASFA	Нет
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования (кол-во исследований/общее кол-во включенных пациентов)	1/61 – ЭЦА
КИ – контролируемые исследования (кол-во исследований/общее кол-во включенных пациентов)	Нет информации
Исследование серии ( $\geq 3$ пациентов) клинических случаев (кол-во серий/общее кол-во включенных пациентов)	1/5 – ГПЛ 163 – ПА
Описание клинических случаев (кол-во случаев/общее кол-во включенных пациентов)	1/1 – КПФ 1/1 - ПА
Уровень достоверности доказательств (УДД) и уровень убедительности рекомендаций (УУР) согласно методических рекомендаций ЦЭКМП	

<p>Краткое описание заболевания (состояния)</p>	<p>Тромбоз вен сетчатки, обычно, развивается в течение нескольких часов и проявляется внезапным безболезненным ухудшением зрения чаще на одном глазу. Этому могут предшествовать кратковременное снижение остроты зрения и тупые боли в глубине глазницы.</p> <p>Диагноз выставляют на основании жалоб, анамнеза, офтальмоскопической картины и данных инструментальных методов исследования.</p> <p>Причиной тромбоза являются местные расстройства кровообращения в зависимости от изменения сосудистых стенок. Чаще всего изменения бывают склеротического характера.</p> <p>При полном закрытии просвета вен, при биомикроофтальмоскопии, на глазном дне выявляются: отёчный ДЗН, тёмно-красного цвета со ступеванными контурами, экскавация и венный пульс отсутствуют. Вены резко расширены и извиты, калибр их неравномерный. Сосуды «утопают» в отёчной сетчатке. Интравитреальные кровоизлияния рассыпаны по всей сетчатке и имеют вид языков пламени и распространяются от ДЗН до крайней периферии во всех четырёх квадрантах глазного дна. О тяжести процесса свидетельствуют множественные фокусы инфарктов сетчатки — «ватобразные» очаги белого цвета.</p> <p>При тромбозе отдельных ветвей центральной вены, кровоизлияния и венозный застой развиваются только в соответствующем участке сетчатки. При частичном тромбозе прогноз значительно лучше. Кровоизлияния могут рассосаться, высота отека сетчатки уменьшиться, и острота зрения может увеличиться.</p>
<p>Краткое описание методов лечения заболевания (состояния)</p>	<p>В комплексной терапии используются несколько групп препаратов с целью лизиса тромба, восстановления проходимости сосудов и нормализации гемостаза, улучшения микроциркуляции:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- тромболитики - фибринолизин, гемаза (Проурокиноза)</li> <li>- антикоагулянты – гепарин, фраксипарин и др.</li> <li>- антиагреганты - реополиглукин (Декстран), дипиридамол (Курантил), теofilлин.</li> <li>- осмотерапия: ацетазоламид (Диакарб), фуросемид (Лазикс).</li> <li>- спазмолитики - кавинтон (Винпоцетин, Кавинтон), пентоксифиллин (Трентал)</li> </ul>
<p>Обоснование необходимости применения ТП (ЭГК)</p>	<p>Тромбоз центральной вены сетчатки сопровождается нарушениями реологических свойств крови и микроциркуляторными нарушениями. Методы терапевтического афереза реокорректирующей направленности позволяют быстро устранить данные нарушения за счет удаления эритроцитов (ЭЦА), крупномолекулярных субстанций (фибриногена, ЛНП, фактора Виллебранда и др.) факторов воспаления и тромбогенеза. Снижается вязкость крови, улучшаются реологические свойства крови и микроциркуляция. Снижение концентрации провоспалительных и прокоагуляционных факторов благоприятно влияет на восстановление функции эндотелия.</p>
<p>Технические особенности</p>	<p>При КПФ (реферезе) необходимо использовать фракционаторы плазмы с размером пор 30 нм с нерегулярными порами (Evaflux 4A20, Cascadeflo EC40)</p>

Перфузируемый (эксфузируемый) объем плазмы (для ПА, КПА, ГПЛ)	1-1,5 ОЦП – для КПФ (реофереза) и ГПЛ 0,25-0,35 ОЦП – для ПА
Частота	КПФ (реоферез) – 1-2 процедуры с интервалом 2-3 дня ГПЛ – 3 процедуры в течение 5 недель ПА – 3-4 процедуры с интервалом 2-3 дня ЭЦА – 1 раз в неделю
Замещающая жидкость (при необходимости)	Полиэлектrolитные р-ры, физиологический раствор хлорида натрия
Стабилизация крови (антикоагуляция)	Нет особенностей При наличии картины неоваскуляризации (наличии новообразованных, незрелых сосудов в тканях глаза) относится к пациенту как пациенту с угрозой кровотечения – антикоагулянтom выбора является цитрат, возможно применение управляемой стабилизации крови гепарином
Продолжительность лечения с использованием ТА(ЭГК) и кол-во процедур	Короткий курс из 1-2 КПФ (ГПЛ) или 3-4 ПА ЭЦА – от 1 до 6 до достижения уровня гематокрита 35%
Показатели, использующиеся для мониторинга течения заболевания (состояния)	Изменение остроты зрения, изменение высоты отека сетчатки по результатам оптической когерентной томографии (ОСТ), изменение размеров зон ишемии сетчатки по результатам ОСТ-ангиографии или флуоресцентной ангиографии сетчатки.
Критерии оценки эффективности лечения – клинические	Увеличение остроты зрения, расширение поля зрения.
Критерии оценки эффективности лечения – лабораторные (желательно)	ЭЦА – динамика гематокрита КПФ, ГПЛ – динамика уровня общего белка, альбумина, фибриногена, IgM, IgG
Критерии оценки эффективности лечения – инструментальные (желательно)	Изменение высоты отека сетчатки по результатам оптической когерентной томографии (ОСТ), изменение размеров зон ишемии сетчатки по результатам ОСТ-ангиографии или флуоресцентной ангиографии сетчатки (кратность выполнения: при до начала лечения и после проведенного лечения).
Критерии качества оказания медицинской помощи с использованием ТА (ЭГК) (событийные, временные, результативные, дополнительные)	Событийные – использован по крайней мере один из указанных выше методов ТА(ЭГК). Временные – начало ТА (ЭГК) не позднее 1 мес. начала заболевания.

Литература (наиболее важная)	<p>По состоянию на 30 апреля 2018 г. произведен поиск англоязычных статей в системах PubMed и MeSH по терминам central retinal vein occlusion и apheresis, plasmapheresis.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. N 1491н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при тромбозе вен сетчатки". Приложение.</li> <li>2. Аветисов С.Э. Офтальмология. Национальное руководство // ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 944 с. ISBN 978-5-9704-0707-3</li> <li>3. Соколов А.А., Даниличев В.Ф., Чшиева М.Р. Экстракорпоральная гемокоррекция при лечении заболеваний глаз // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2011. – № 3 – С. 12-15.</li> <li>4. Dodds E.M., Lowder C.Y., Foster R.E. Plasmapheresis treatment of central retinal vein occlusion in a young adult // Am. J. Ophthalmol. – 1995. – Vol.119, №4. –P. 519-521.</li> <li>5. Glaced-Bernard A., Atassi M., Fardeau C. et al. Hemodilution therapy using automated erythrocytapheresis in central retinal vein occlusion: results of a multicenter randomized controlled study // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2011. – Vol.249, № 4. – P. 505-512.</li> <li>6. Haas A., Walzl M., Faulborn J., Walzl B., Berglöff J., Eckhardt M. [Heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (H.E.L.P.). A new therapeutic possibility in vascular occlusion of the retina-initial results] // Ophthalmologie. – 1994. – Vol.91, №3. –P.283-287.</li> <li>7. Komashchuk A.S., Zhaboedov G.D., Karpovich L.G. [The effect of plasmapheresis on the rheological properties of the blood in patients with thrombosis of the central retinal vein] // Lik. Sprava. – 1999. - №2. P. 45-47.</li> </ol>
------------------------------	---

### Синдром ригидного человека

Диагноз	Синдром ригидного человека (СРЧ)
Код МКБ	G25.8
Наличие информации об использовании методов ТА (ЭГК) в российских клинических рекомендациях (метод ТА (ЭГК), название клинических рекомендаций, принявшая проф. ассоциация, год утверждения)	Нет
Наличие информации об использовании методов ТА (ЭГК) в стандартах лечения, утвержденных МЗ РФ (№ и дата приказа, метод ТА(ЭГК), частота предоставления/кратность)	Нет
Возрастная категория	Взрослые
Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно
Форма оказания медицинской помощи	Плановая
Срочность начала лечения (неотложное – в теч. нескольких часов; срочное – в теч. дня; плановое; программное лечение – <i>регулярно, длительное время</i> )	Плановое, программное лечение, срочное
Заболеваемость по данным источников	0,1:100 000 <sup>2</sup>
Процедуры ТА (ЭГК)	Плазмообмен Каскадная плазмофильтрация (КПФ) Иммунсорбция

<b>Показания</b>	<b>Показаниями к ТА(ЭГК) при СРЧ является:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– неэффективность или выраженные побочные эффекты традиционной терапии,</li> <li>– быстро прогрессирующая форма СРЧ (прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклонией)</li> </ul>
Страны, в которых определены показания к ТА (ЭГК)	Германия, США и др.
Показания ASFA	Нет уточнений
Рекомендация ASFA (уровень доказанности)	2С
Категория ASFA	III
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования (кол-во исследований/общее кол-во включенных пациентов)	0
КИ – контролируемые исследования (кол-во исследований/общее кол-во включенных пациентов)	0
Исследование серии ( $\geq 3$ пациентов) клинических случаев (кол-во серий/общее кол-во включенных пациентов)	5/30
Описание клинических случаев (кол-во случаев/общее кол-во включенных пациентов)	13/14
Уровень достоверности доказательств (УДД) и уровень убедительности рекомендаций (УУР) согласно методических рекомендаций ЦЭКМП	2С

<p>Краткое описание заболевания (состояния)</p>	<p>Синдром ригидного человека – редкое хроническое, но необычно прогрессирующее заболевание, характеризующееся изменяющейся ригидностью мышц туловища и конечностей, а также повышением чувствительности к шуму, прикосновениям и эмоциональным расстройствам, которые могут проявляться мышечными спазмами. Встречается переключение мышц агонистов и антагонистов и продолжительное случайное напряжение моторных единиц в покое. Люди с синдромом ригидного человека типично имеют патологическое изменение осанки и могут быть не способны ходить.</p> <p>Синдром ригидного человека больше свойственен женщинам, чем мужчинам, и часто ассоциируется с другими аутоиммунными заболеваниями, включая болезнь Гревса, тиреоидит Хашимото, пернициозную анемию, сахарный диабет I типа. Описан дебют заболевания у ребенка в возрасте 1 года. У 90% пациентов с синдромом ригидного человека в сыворотке крови были найдены аутоантитела, реагирующие с декарбоксилазой глутаминовой кислоты размером 65кДа (GAD65 – фермент, который ответственен за синтез гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)) в мозговой ткани и островковых клетках поджелудочной железы. Антитела блокируют синтез ГАМК. Отдельные пациенты могут иметь парциальную форму или быстро прогрессирующую форму, известную как прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклонией. Серонегативные пациенты имеют большую вероятность сосуществования рака (25%, против 4%) молочной железы, толстого кишечника, мелкоклеточного рака легкого и Ходжкинской лимфомы. Паранеопластически формы синдрома ригидного человека ассоциированы с аутоантителами к синаптическому белку амфофизину размером 128 кДа.</p>
<p>Краткое описание методов лечения заболевания (состояния)</p>	<p>Для лечения используются различные лекарственные средства, включая иммунотерапию, антитревожные препараты, миорелксанты, антиконвульсанты, обезболивающие препараты. Диазепам, бензодиазепины, которые уменьшают продолжительную активность моторных единиц через ингибирование центральных катехоламинергических нейронов и активацию ГАМК-нергических нейронов, дают снижение выраженности ригидности и спазмов. Также используются баклофен, ГАМК-Б агонисты, вальпроаты и клоназепам. Показана эффективность интратекального введения баклофена управляемого через специальный постоянный инфузионный насос. Большие дозы в/в IgG (2 г/кг в месяц в течении 2-х дней подрят в ежедневной дозе 1 г/кг) эффективны для уменьшения симптомов ригидности и спастичности и для уменьшения титра анти-CA65 антител. Другие иммуносупрессивные методы лечения, такие как ритуксимап, применяются с различным эффектом.</p>
<p>Обоснование необходимости применения ТП (ЭГК)</p>	<p>Ассоциация специфических аутоантител с развитием синдрома ригидного человека привело к появлению серий клинических случаев, продемонстрировавших как положительные, так и отрицательные результаты, в том числе несколько небольших серий случаев, описывавших ответ на ПО в сочетании с использованием другого иммуносупрессивного лечения. Рандомизированные исследования отсутствуют. Использовался относительно небольшой плазмообмен (2-3л), что могло быть фактором компрометирующим потенциальную эффективность лечения.</p>

	Один клинический случай продемонстрировал ассоциацию между снижением уровня антител и промежутком времени во время которого проводился ПО и ответом на него (Fargoqi, 2015). Из всех 44 пациентов, которые получили ПО 59% имели какой-либо ответ на лечение.
Технические особенности	ТА(ЭГК) является дополнением к медикаментозной терапии. При КПФ (реоферезе) необходимо использовать фракционаторы плазмы с размером пор 10 нм (Evaflux 2A20, Cascadeflo EC20)
Перфузируемый объем плазмы	1-1,5 ОЦП
Частота	Ежедневно или с интервалами 1-3 дня
Замещающая жидкость (при необходимости)	Альбумин, полиэлектrolитные р-ры, СЗП
Стабилизация крови (антикоагуляция)	Нет особенностей
Продолжительность лечения с использованием ТА(ЭГК) и кол-во процедур	4-5 процедур с удалением (при ПО) или перфузией (при КПФ, ИС) 1-1,5 ОЦП плазмы При возникновении признаков обострения показано проведение курса ТА(ЭГК). Количество процедур определяется индивидуально. При частых рецидивах заболевания (чаще 2-х раз в год) показано программное лечение методами ТА(ЭГК). Периодичность повторения и количество процедур ТА(ЭГК) определяется индивидуально
Показатели, используемые для мониторинга течения заболевания (состояния)	Индекс распределения скованности, шкала повышения чувствительности (M.C. Dalakas), шкала спастичности Эшворта. Уровень аутоантител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD65), (либо амфифизину, гепфирину, анти-Ri при ДГК негативных формах), уровень Ig, общего белка, фибриногена. Игольчатая и поверхностная ЭМГ для оценки произвольной активности мышц.
Критерии оценки эффективности лечения – клинические	Купирование или снижение частоты спонтанных /индуцированных мышечных спазмов; нормализация общего мышечного тонуса (конечностей и аксимальной мускулатуры), в том числе уменьшение выраженности поясничного лордоза; купирование мышечных контрактур; уменьшение/устранение повышенного стартл-рефлекса; нормализация ходьбы, вегетативных проявлений (гипергидроз, тахикардия).
Критерии оценки эффективности лечения – лабораторные (желательно)	Динамика уровня аутоантител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты – GAD 65 (либо амфифизину, гепфирину, анти-Ri при ДГК негативных формах). Динамика уровня IgG.
Критерии оценки эффективности лечения – инструментальные (желательно)	Снижение произвольной активности мышц при игольчатой и поверхностной ЭМГ.

Критерии качества оказания медицинской помощи с использованием ТА (ЭГК) (событийные, временные, результативные, дополнительные)	Событийные – использованы указанные выше методы ТА (ЭГК) при неэффективности терапии и неуклонном росте уровня аутоантител, либо когда эффект терапии (в виде седации, сонливости) существенно нарушает качество жизни пациента.
Литература (наиболее важная)	<p>По состоянию на 30 апреля 2018 г. произведен поиск англоязычных статей в системах PubMed и MeSH по терминам stiff-person syndrome, stiff-man syndrome и apheresis, plasmapheresis, therapeutic plasma exchange, plasma exchange.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brashear H.R., Phillips L.H. Autoantibodies to GABAergic neurons and response to plasmapheresis in stiff-man syndrome // <i>Neurology</i>. – 1991. – Vol.41. – P.1588-1592.</li> <li>2. De la Casa-Fages B., Anaya F., Gabriel-Ortemberg M., Grandas F. Treatment of stiff-person syndrome with chronic plasmapheresis // <i>Mov. Disord.</i> – 2013. – Vol.28. – P.396-397.</li> <li>3. Farooqi M.S., Lai Y., Lancaster E., Schmitt S.E., Sachais B.S. Therapeutic plasma exchange and immunosuppressive therapy in a patient with anti-GAD antibody-related epilepsy: quantification of the antibody response // <i>J.Clin.Apher.</i> – 2015. – Vol.30. – P.8-14.</li> <li>4. Guidelines on the Use Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. // <i>J.Clin.Apheresis.</i> – 2016. – Vol.31. – P. 169-170.</li> <li>5. McKeon A., Robinson M.T., McEvoy K.M., Matsumoto J.Y., Lennon V.A., Ahlskog J.E., Pittock S.J.. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments and outcomes // <i>Arch.Neurol.</i> – 2012. – Vol.69. – P.230-238.</li> <li>6. Pagano M.B., Murinson B.B., Tobian A.A., King K.E. Efficacy of therapeutic plasma exchange for treatment of stiff-person syndrome // <i>Transfusion.</i> – 2014. – Vol.54. – P.1851-1856.</li> </ol>