



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Семейная гиперхолестеринемия

МКБ 10: **E78.0/E78.2**

Год утверждения (частота пересмотра): **2018**

ID: **KP612**

URL

Профессиональные ассоциации

- **Национальное общество по изучению атеросклероза**

Оглавление

- **Ключевые слова**
- **Список сокращений**
- **Термины и определения**
- **1. Краткая информация**
- **2. Диагностика**
- **3. Лечение**
- **4. Реабилитация**
- **5. Профилактика**
- **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**
- **Критерии оценки качества медицинской помощи**
- **Список литературы**
- **Приложение А1. Состав рабочей группы**
- **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**
- **Приложение А3. Связанные документы**
- **Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента**
- **Приложение В. Информация для пациентов**
- **Приложение Г.**

Ключевые слова

- Семейная гиперхолестеринемия
- Атеросклероз
- Ишемическая болезнь сердца
- Холестерин липопротеидов низкой плотности
- Ксантомы

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

апоВ – белок аполипопротеина В

АСБ – атеросклеротическая бляшка

геСГХС – гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

гоСГХС – гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

ГХС – гиперхолестеринемия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

КАГ – коронароангиография

ЛП(а) - липопротеид(а)

ЛНП-рецептор - рецептор липопротеидов низкой плотности

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОХС – общий холестерин

СГХС – семейная гиперхолестеринемия

СД – сахарный диабет

СС – сердечно-сосудистый

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

АРОВ – ген аполипопротеина В

DLCN - Dutch Lipid Clinic Network

НОА- Национальное общество по изучению атеросклероза

РКО – Российское кардиологическое общество

EAS – European atherosclerosis society (Европейское общество атеросклероза)

ESC – European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)

PCSK9 – пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9

Термины и определения

Гетерозиготная СГХС - СГХС, при которой дефектный ген ЛНП-рецептора передается от одного из родителей.

Гомозиготная СГХС - СГХС, при которой дефектный ген ЛНП-рецептора передается от обоих родителей.

ССЗ атеросклеротического генеза (от англ. ASCVD (Arteriosclerotic cardiovascular diseases); синонимы: атеросклеротические ССЗ; ССЗ, обусловленные атеросклерозом) – сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза, к которым относятся ИБС, атеротромботический ишемический инсульт, ТИА, периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда $\geq 50\%$.

Раннее развитие ССЗ - *развитие ССЗ атеросклеротического генеза* у мужчин в возрасте <55 лет, у женщин - <60 лет.

Подростковый возраст - период роста и развития человека, который следует после детства и длится до достижения зрелого возраста, то есть с 10 до 19 лет.

Пробанд – первое лицо в семье, у которого выставлен диагноз наследственного заболевания, в данном случае СГХС.

Каскадный скрининг – поэтапная идентификация пациентов с СГХС среди членов семьи пробанда. По мере выявления новых пациентов с СГХС, их родственники также обследуются.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) в крови, и как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте [1].

1.2 Этиология и патогенез

Развитие СГХС обусловлено дефектами генов белков, участвующих в метаболизме липопротеидов, в результате которых нарушается захват клетками ЛНП-частиц и в крови повышается уровень ХС-ЛНП [4, 5].

Самая частая генетическая причина СГХС – мутация в гене рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛНП-рецептора), который расположен главным образом на поверхности гепатоцитов и играет ключевую роль в связывании и выведении из кровотока циркулирующих ЛНП-частиц [100,6]. На сегодняшний день известно более 1600 мутаций *LDLR*, способных нарушить функцию рецептора и вызывать развитие СГХС. Мутации в гене *LDLR* обуславливают от 85 до 90% случаев СГХС [7].

Вторая по частоте причина – мутация в гене аполипопротеина В (*APOB*), кодирующего апобелок В100 (апоВ), входящий в состав ЛНП-частиц и ответственный за связывание ЛНП с рецептором. В результате изменений в гене половина ЛНП-частиц не способна связаться с ЛНП-рецептором [8]. Мутации гена *APOB* обеспечивают от 5 до 10% случаев СГХС [9]. Выявлено несколько патогенных мутаций гена *APOB* [10]. Показано, что носители мутаций гена *LDLR* имеют более высокий уровень ОХС и ХС-ЛНП и более выраженные проявления атеросклероза артерий, чем носители мутаций гена *APOB* [18].

Третий ген, мутации в котором способны приводить к развитию СГХС, – это ген *PCSK9*, кодирующий пропротеинконвертазу субтилизин/кексин тип 9 – сериновую протеазу, участвующую в разрушении ЛНП-рецептора [11, 12, 56]. Мутации, приводящие к усилению функциональной активности PCSK9 (миссенс-мутации), вызывают повышенное разрушение ЛНП-рецепторов, в результате чего уменьшается количество рецепторов на поверхности клетки и развивается ГХС [13]. Кроме того, мутации, усиливающие функциональную активность PCSK9, способны стимулировать синтез печенью липопротеидов, содержащих апоВ, что также приводит к ГХС [14]. Мутации гена *PCSK9* обеспечивают меньше 5% случаев СГХС [7]. Уровни ХС-ЛНП у носителей миссенс-мутаций PCSK9 очень варьируют от относительно умеренных до очень высоких [16].

Мутации в генах *LDLRAP1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *CYP7A1* имеют рецессивный тип наследования и клинически проявляются только как гомозиготная форма СГХС [5].

В последнее время в качестве генов-кандидатов, мутации в которых вызывают развитие СГХС, рассматриваются также *STAP1*, *LIPA* и *PNPLA5* [17].

Согласно современной концепции развития атеросклероза, в соответствии с липидно-инфильтрационной теорией, формирование атеросклеротической бляшки обусловлено поступлением в субэндотелиальное пространство как нативных, так и окисленных (модифицированных) ЛНП. Чем выше уровень последних в плазме крови, тем интенсивнее протекает этот процесс [19]. Более того, при длительном нахождении ЛНП в крови вероятность окисления частиц возрастает [6]. Пациенты с СГХС характеризуются длительной экспозицией высокого уровня ХС-ЛНП в кровотоке, что и обуславливает раннее и прогрессирующее развитие атеросклероза.

На развитие атеросклероза, в частности ИБС, у пациентов с СГХС оказывают влияние те же факторы риска, что и у лиц без СГХС [20]: модифицируемые (артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), курение, низкая физическая активность, ожирение) и немодифицируемые факторы (мужской пол, возраст, отягощенность семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ)). Дополнительные факторы риска атеросклероза, помимо ГХС, увеличивают смертность при СГХС [21].

1.3 Эпидемиология

Согласно мета-анализу 2017 г., распространенность гетерозиготной СГХС в мире составляет 1 на 250 человек [153]. По данным недавнего эпидемиологического исследования, проведенного в двух регионах Российской Федерации, распространенность СГХС составляет 1 на 108 человек [23]. Распространенность гоСГХС – значительно меньше (1 на 300 тыс. - 1 млн. человек) [1]. Среди лиц с гиперхолестеринемией СГХС встречается значительно чаще – в 5-10% случаев [1].

СГХС является причиной развития ИМ до 45 лет в 20% случаев [7]. Пациенты с СГХС имеют также повышенный риск развития преждевременной смерти [7]. У мужчин, больных геСГХС, в случае отсутствия лечения ИБС развивается к 30 годам у 5,4%, к 50 годам – 51,4%, к 60 годам – 85,4%, а у женщин к 60 годам – у 53,3% [24]. Согласно докладу ВОЗ (1997), 50% мужчин с геСГХС умирают в возрасте до 60 лет из-за ИБС [25]. В России продолжительность жизни у мужчин с геСГХС – 53 года, у женщин 62 года [26].

У нелеченных пациентов с гоСГХС атеросклероз развивается в возрасте до 20 лет, и продолжительность жизни составляет не более 30 лет [15].

1.4 Кодирование по МКБ10

Нарушения обмена липопротеидов и другие липидемии (E78):

E78.0 — Чистая гиперхолестеринемия

E78.2 — Смешанная гиперлипидемия

1.5 Классификация

Различают гетерозиготную и гомозиготную СГХС. В зависимости от типа наследования выделяют следующие формы СГХС:

- гетерозиготная СГХС;
- гомозиготная СГХС.

Уровень общего холестерина (ОХС) у пациентов с гетерозиготной формой СГХС (геСГХС), когда генетический дефект унаследован от одного из родителей, обычно составляет 7,5-14 ммоль/л. При гомозиготной СГХС (гоСГХС), при которой генетический дефект унаследован от обоих родителей - 14-26 ммоль/л [1]. Особого внимания заслуживают носители гоСГХС, у которых тяжелая гиперхолестеринемия (ГХС) приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) уже в детстве и юности [3].

В соответствии с диагностическими критериями Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) по вероятности наличия геСГХС выделяют:

- определенная СГХС;
- вероятная СГХС;
- возможная СГХС.

В соответствии с критериями Саймона Брума (Simon Broome) по вероятности наличия геСГХС выделяют:

- определенная СГХС;
- вероятная СГХС.

1.6 Клиническая картина

Поскольку СГХС является результатом генетического нарушения или нарушений, ГХС развивается уже с рождения и приводит к раннему развитию, прежде всего, ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. В связи с тем, что ГХС сама по себе не вызывает никаких жалоб, заболевание длительные годы протекает бессимптомно и зачастую манифестирует в виде ИБС, в частности, инфаркта миокарда (ИМ) или внезапной смерти.

У 30-55% пациентов с СГХС выявляются сухожильные ксантомы, которые можно обнаружить в любом возрасте [22]. Патогномоничным признаком для СГХС является липоидная дуга роговицы, выявляемая в возрасте до 45 лет. Для пациентов с гоСГХС характерны также кожные ксантомы [7].

Пациенты с СГХС, даже при отсутствии ССЗ атеросклеротического генеза, относятся к группе высокого риска, а при их наличии – к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений [1].

2. Диагностика

Диагностика семейного аденоматоза толстой кишки основана на жалобах больного, степени их выраженности, анамнезе, анализе результатов обследования пациента (УД 3b, СР С [2, 3, 4, 11]).

2.1 Жалобы и анамнез

Выявляются характер и интенсивность клинических проявлений (боли в животе, наличие патологических примесей в кале, кишечные расстройства), длительность заболевания, выясняют семейный анамнез (УД 3b, СР С [3, 4, 11]).

2.2 Физикальное обследование

На этапе постановки диагноза:

- **Осмотр больного.**

Оценивается общее состояние больного (снижение массы тела, бледность и сухость кожных покровов и др.). Проводят пальпацию живота с целью выявления возможных опухолей брюшной полости (возможно уже развившийся рак толстой кишки или желудка), выявляют десмоидные опухоли (УД 3b, СР В [12, 13, 14]). Выявление внекишечных проявлений полипоза (пигментация слизистой оболочки губ, кожи лица, опухоли мягких тканей, остеомы) (УД 3b, СР С [10]).

- **Пальцевое исследование прямой кишки.**

Оценивают наличие или отсутствие полипов в прямой кишке, их размеры, а также наличие или отсутствие их ракового превращения. Оценивается тонус и волевые сокращения анального сфинктера (УД 3b, СР С [3, 4, 8]).

2.3 Инструментальная диагностика

На этапе постановки диагноза:

- **Ректороманоскопия.**

Осматривается слизистая оболочка прямой и дистальной части сигмовидной кишок: визуально оценивают распространенность и степень поражения полипами, наличие малигнизации (УД 2а, СР А [8]).

- **Колоноскопия с множественной биопсией.**

Является основным и наиболее точным методом диагностики САТК. При данном исследовании определяют степень поражения различных отделов толстой кишки, количество и размеры полипов, что прямым образом влияет на выбор характера хирургического лечения. С помощью биопсии получают данные о злокачественной трансформации полипов в различных участках кишки (УД 2а, СР А [3,4, 15]).

- **Гастроскопия.**

Определяют сопутствующие патологические изменения желудка, характерные для САТК - наличие полипов с возможной их малигнизацией (УД 2а, СР В [16, 17, 18, 19, 20]).

- **Рентгенологическое исследование.**

Показания: наличие циркулярной опухоли толстой кишки, не позволяющей исследовать проксимальные ее отделы.

Методика: исследование проводят методом бариевой клизмы с двойным контрастированием.

При невозможности эндоскопического исследования данный метод - единственная возможность получить представление о характере поражения ободочной кишки (УД 4, СР С [3,4, 10]).

2.4 Иная диагностика

На этапе постановки диагноза:

- **Генетическое исследование.**

Проводится не только у больных с клиническими и эндоскопическими признаками заболевания, но также и для диагностики ранних (доклинических) стадий болезни у ближайших кровных родственников пациента. Поскольку установлено, что развитие САТК обусловлено мутацией APC гена (Adenomatous Polyposis Coli), расположенного в длинном плече пятой хромосомы (локус 5q21), отвечающей за

дифференцировку клеток кишечного эпителия. До 70% случаев классической и тяжелой форм САТК связана именно с мутациями в этом гене. Основными типами мутаций в гене *APC* являются делеции и нонсенс-мутации, ведущие к возникновению укороченного нефункционального белка. Мутации в гене *APC* приводят почти к 100% риску возникновения заболевания. Мутации в интервалах между кодонами 437-1249 и 1465-1596 чаще всего определяются при классическом варианте течения САТК. В интервале 1250-1464 и в кодоне 1309 при тяжелом фенотипическом проявлении САТК. А в интервалах между кодонами 0-436 и 1597-2843, то есть по обоим концам *APC* гена, при ослабленной форме САТК.

Небольшая часть случаев классической формы САТК (менее 10 %) может быть обусловлена мутациями в гене *MYH* (*MutYH*). Этот ген (OMIM 604933), расположенный на первой хромосоме в регионе 1p34 был картирован в 2002 году. САТК вызывают как правило биаллельные (расположенные на обеих хромосомах) мутации данного гена, однако некоторые исследователи указывают значимость для возникновения заболевания и гетерозиготных (на одной хромосоме) мутаций.

Таким образом, у всех пациентов с классической (или тяжелой) формой заболевания необходимо проводить ДНК-диагностику гена *APC*, а при отрицательном результате – исследовать первичную структуру гена *MYH*. У 30-40% пациентов с ослабленной формой САТК выявляются мутации в гене *MYH*, еще у 10-15% встречаются мутации в гене *APC* (в основном миссенс-варианты). Поэтому молекулярно-генетический анализ у пациентов с ослабленной формой необходимо начинать именно с гена *MYH*, а в случае отрицательного результата исследовать ген *APC*.

В случае обнаружения мутации при любой форме САТК крайне важно обследование всех кровных родственников данного пациента, так как если данная мутация будет выявлена у здоровых родственников, они автоматически включаются в "группу риска" и им проводится пожизненный клинический мониторинг с целью выявления заболевания на ранней стадии. Родственники пациента, у которых мутация не будет выявлена, считаются здоровыми людьми с риском развития рака толстой кишки, который не превышает общепопуляционный. Эти люди не нуждаются в пожизненном мониторинге.

В случае отсутствия мутаций в генах *APC* и *MLH1* у больных с клинической картиной полипоза толстой кишки отпадает целесообразность генетического тестирования всех его кровных родственников. Но все эти родственники потенциально находятся в группе риска развития рака толстой кишки и нуждаются в пожизненном мониторинге.

Методика: производят забор крови больного САТК и его кровных родственников. Учитывая, что мутации, сходные по типу, локализуются в одних и тех же участках гена, наиболее точно удастся определить вариант клинического течения и вероятность развития заболевания у родственников больного (УД 2а, СР В [1, 21, 22]).

- **Дополнительные исследования.**

Помимо указанных методов исследования во время комплексной диагностики САТК и наследственных полипозных синдромов при подозрении на малигнизацию полипов и наличие десмоидных опухолей, дополнительно применяют ультразвуковые исследования, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию (УД 4, СР С[23]).

2.5 Дифференциальная диагностика

Семейный аденоматоз толстой кишки дифференцируют с семейным раком толстой кишки без идентификации мутантного гена, ненаследственным неполипозным раком толстой кишки (Синдром Линча), диффузной лимфоидной гиперплазией неспецифическим колитом (неспецифический язвенный колит, гранулематозный и др.) (УД 4, СР С[24]).

3. Лечение

Лечение САТК в настоящее время только хирургическое (УД 2b, СР В [44, 55]). Несмотря на успехи генетиков в изучении этого наследственного заболевания, методов профилактики и нехирургического лечения не существует (УД 2b, СР В [1, 2, 22,25]).

Цель – эндоскопическое удаление одиночных полипов (паллиативное лечение), хирургическое удаление всей толстой кишки.

Показания к госпитализации – верифицированный диагноз САТК.

3.1 Хирургическое лечение САТК.

В настоящее время основным методом лечения САТК является хирургический. Способов консервативного лечения не существует. Химиотерапия проводится по определенным показаниям при развитии рака на фоне САТК (УД 4, СР С [26, 27, 28]). Наиболее широко применяются следующие операции:

- эндоскопическая полипэктомия;
- колэктомия с формированием илеоректального анастомоза;
- колэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки, илеостомия по Бруку;
- колпроктэктомия, илеостомия по Бруку;
- колэктомия, резекция прямой кишки с формированием J-образного тонкокишечного резервуара, илеостомия по Торнболлу, мукозэктомия слизистой оставшейся части прямой кишки (УД 2b, СР В [29, 30, 31, 32]).

3.1.1 Эндоскопическая полипэктомия.

Показания: при количестве полипов менее 20 при ослабленной форме полипоза (УД 3a, СР В) [33].

Методика: производится электроэксцизия полипов через колоноскоп (УД 3a, СР В [34]).

Хорошие результаты лечения в раннем периоде после операции отмечаются в 31-83% случаев (УД 2а, СР В [35, 36]). Пациентам требуется регулярное динамическое наблюдение, так как данный метод является исключительно поддерживающим и не может заменить операцию (УД 2а, СР А) [24, 32, 34].

3.1.2. Колэктомия с формированием илеоректального анастомоза.

Показания: не более 20 полипов в прямой кишке и отсутствие признаков рака (УД 3b, СР С [24, 37, 38]).

Методика: положение больного на спине или модифицированное положение для литотомии. Производят средне-срединную лапаротомию, мобилизуют ободочную кишку от илеоцекального угла до прямой кишки, отдельно перевязывают питающие сосуды. Линейным степлером пересекают терминальную часть подвздошной кишки и прямую кишку на уровне первого крестцового позвонка. Далее формируют илеоректальный анастомоз «конец-в-конец» циркулярным сшивающим аппаратом (УД 3b, СР С) [24, 39, 40, 41].

Частота развития рака в сохраненной части прямой кишки после подобной операции через 10 лет составляет 3,9%, а через 25 лет - 25,8% (УД 3b, СР С) [42, 43, 44].

3.1.3. Колэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки, илеостомия по Бруку.

Показания: САТК с развитием рака прямой кишки выше уровня 6см от края анального канала, противопоказано наложение тонкокишечного резервуара (УД 3а, СР В [45, 46]).

Методика: положение больного на спине или модифицированное положение для литотомии. Производят среднесрединную лапаротомию, мобилизуют ободочную кишку от илеоцекального угла до прямой кишки, отдельно перевязывают питающие сосуды. Линейным степлером пересекают терминальную часть подвздошной кишки. Далее выделяют прямую кишку. Промежностная бригада рассекает все слои кишечной стенки на уровне зубчатой линии до

соединения с абдоминальной бригадой хирургов. После удаления толстой кишки накладывают концевую илеостому по Бруку (УД 3b, СР В [24, 39, 41, 46]).

Хорошие и удовлетворительные результаты отмечаются у 61,1% пациентов (УД 3b, СР С [47, 41, 46]).

Были описаны случаи развития полипов на илеостоме (УД 5, СР D [48]).

3.1.4. Колпроктэктомия, илеостомия по Бруку.

Показания: САТК с развитием рака нижеампулярного отдела прямой кишки ниже уровня 6см от края анального канала, противопоказано наложение тонкокишечного резервуара (УД 3a, СР В [45, 46]).

Методика: положение больного на спине или модифицированное положение для литотомии. Производят среднесрединную лапаротомию, мобилизуют ободочную кишку от илеоцекального угла до прямой кишки, отдельно перевязывают питающие сосуды. Линейным степлером пересекают терминальную часть подвздошной кишки. Далее синхронно двумя бригадами выделяют прямую кишку, широко иссекая клетчатку. Со стороны промежности кисетным швом ушивается наружное отверстие заднего прохода. Отступя не менее 6 см. от наложенного шва на заднем проходе, рассекают кожу промежности. Сзади по средней линии выделяют и пересекают копчиково-анальную связку. Пересекают мышцы, поднимающие задний проход. Мобилизуют переднюю полуокружность прямой кишки и соединяются с абдоминальной бригадой хирургов. После удаления толстой кишки накладывают концевую илеостому по Бруку (УД 3b, СР В [24, 39, 41, 46]).

3.1.5. Колпроктэктомия с формированием J-образного тонкокишечного резервуара, илеоанального анастомоза, илеостомия по Торнболлу. Мукозэктомия слизистой прямой кишки.

Показания: наличие множественных полипов во всех отделах толстой кишки (УД 2a, СР В [43, 48, 49, 50]).

Методика: положение больного на спине или модифицированное положение для литотомии. Производят среднесрединную лапаротомию, мобилизуют ободочную кишку от илеоцекального угла до прямой кишки, отдельно перевязывают питающие сосуды. Линейным степлером пересекают терминальную часть подвздошной кишки. Далее выделяют прямую кишку. Следующим этапом операции промежностная бригада выполняет мукозэктомию прямой кишки со стороны промежности. При первом варианте мукозэктомия выполняется трансанально через операционный аноскоп или ректоскоп. При втором варианте мукозэктомия выполняется после эвагинации прямой кишки на промежность. Для этого при помощи специального окончатого аноскопа производят циркулярный разрез слизистой оболочки и отсепаровывают слизистую на 3-4 см в проксимальном направлении. После этого производят эвагинацию прямой кишки. Для этого вводят булавовидный инструмент, на котором на границе средне- и верхнеампулярного отдела завязывают тесьму и эвагинируют прямую кишку через анальный канал на промежность. Далее удаляют оставшуюся часть слизистой. В настоящее время осуществляется научная программа, направленная на разработку технологии по созданию реконструированной слизистой оболочки прямой кишки с использованием методов клеточной трансплантации. С этой целью применяется аллотрансплантация клеток кишечного эпителия и мезенхимы различного происхождения. Получены успешные результаты этой научной работы. И несмотря на то, что эта методика в настоящее время пока не может быть рекомендована для широкого применения перспективы этого направления представляются очевидными. Прямую кишку отсекают, культю прошивают линейным сшивающим аппаратом и инвагинируют в полость таза. Терминальный отдел подвздошной кишки складывают в виде буквы J и с помощью аппаратов формируют тонкокишечный резервуар, а затем илеоректальный анастомоз. Операцию заканчивают наложением превентивной илеостомы по Торнболлу (УД 2а, СР В [1, 33, 58, 59, 63, 64, 65]).

Хорошие отдаленные результаты прослеживаются у 58 - 95% пациентов (УД 2а, СР В [50, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62]).

Развитие аденом и рака в анальном канале наблюдается в 10-31%, в тонкокишечном резервуаре в 8-62% случаев (УД 4, СР С [45, 64, 65, 66, 67]).

3.1.6. Лечение десмоидных опухолей.

Лечение десмоидных опухолей комплексное.

Хирургическое лечение.

Наиболее частой локализацией десмоидной опухоли в брюшной полости является брыжейка тонкой кишки. Удаление такой опухоли требует пересечения кровеносных сосудов брыжейки и резекции тонкой кишки. Поэтому при абдоминальной локализации десмоида после лапаротомии необходимо точно оценить резектабельность опухоли и предполагаемый объем резекции тонкой кишки. При локализации десмоидной опухоли в передней брюшной стенке выполняется ее широкое иссечение. Поскольку опухоль часто не имеет четких границ, обязательна тщательная ревизия послеоперационной раны во избежание оставления отростков опухоли. Выполняется пластическое закрытие дефектов передней брюшной стенки местными тканями или с использованием синтетической сетки.

Нехирургическое лечение.

При нерезектабельных опухолях проводится лекарственная терапия (винбластин сульфат, метотриксат) и химиолучевая терапия.

4. Реабилитация

- 4.1 Реабилитация

Тяжесть состояния больного в раннем послеоперационном периоде обусловлена объемом хирургического вмешательства и исходными метаболическими нарушениями. Учитывая это, в течение первых 18-24 часов после операции лечение пациента проводится в условиях отделения интенсивной терапии. Активизацию больного можно начинать со 2-3 дня после операции. Прием жидкости и белковой пищи возможен со 2 дня операции. У больных, перенесших мукозэктомию части прямой кишки и формирование тонкокишечного резервуара орошение демукозированной прямой кишки и тонкокишечного резервуара растворами антисептиков проводится с 3-4 дня после операции. Рентгенологическое и эндоскопическое обследование демукозированной прямой кишки и тонкокишечного резервуара проводится не ранее 1 месяца после операции.

При отсутствии послеоперационных осложнений закрытие илеостомы может быть осуществлено через 2-3 месяца после первой операции.

4.2 Диспансерное ведение

Так как семейный аденоматоз толстой кишки является наследственным заболеванием профилактики его не существует (УД 5, СР D [22, 25]). Всем пациентам, перенесшим хирургическое лечение САТК необходимо пожизненное медицинское наблюдение.

5. Профилактика

5.1 Раннее выявление пациентов с СГХС

- Рекомендуется проведение мероприятий, направленных на раннее выявление СГХС:
 - активный скрининг взрослого и детского населения с целью выявления лиц с выраженной ГХС, в т.ч. при проведении диспансеризации, и/или лиц с ранним индивидуальным или семейным анамнезом ССЗ атеросклеротического генеза (до 55 лет у мужчин и 60 лет у женщин), ксантоматозом и дальнейшим их направлением к специалистам, имеющим опыт работы с пациентами с СГХС;
 - проведение каскадного скрининга родственников пациента с СГХС [123, 124, 125, 134].

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

Комментарии: *Учитывая тот факт, что в основе заболевания СГХС лежит генетическое нарушение, на сегодняшний день не существует профилактических мер, способных предотвратить развитие СГХС. Однако, принимая во внимание, длительное бессимптомное течение СГХС важным представляется раннее выявление заболевания с целью коррекции уровня ХС-ЛНП и профилактики развития ССЗ.*

5.2 Динамическое наблюдение

- Рекомендуется динамическое наблюдение пациентов с СГХС врачом-терапевтом/педиатром или врачом-кардиологом [135, 136, 137].

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

- Рекомендуется пациенту с СГХС как минимум две консультации врача-кардиолога (1 первичная и 1 повторная консультация врача-кардиолога) в год с целью оценки

состояния СС системы и контроля развития ССЗ. При подборе или коррекции гиполипидемической терапии количество консультаций может быть увеличено [1, 135, 140-141].

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

Комментарии: Консультация врача-кардиолога включает в себя опрос, сбор семейного анамнеза, физикальный осмотр, измерение АД, определение индекса массы тела, измерение окружности талии, консультирование по вопросам курения, характера питания и физической активности. При повторной консультации проводится интерпретация результатов обследования, оценка проводимой терапии, назначение/коррекция (при необходимости) гиполипидемической терапии.

- Рекомендуется с целью оценки эффективности гиполипидемической терапии пациентам с СГХС определение уровня ОХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и ТГ проводить через 8 ± 4 недели после назначения/коррекции терапии, далее, после подбора терапии, 1 раз в год [1, 28, 142, 143, 144].

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

Комментарии: Уровень липидных показателей необходимо оценивать с целью эффективности проводимой как медикаментозной, так и немедикаментозной гиполипидемической терапии.

- Рекомендуется с целью оценки переносимости гиполипидемической терапии пациентам с СГХС оценивать уровень АЛТ 1 раз в год [28, 138-141].

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

Комментарии: Если уровень АЛТ превышает норму, но меньше 3 верхних границ нормы, то следует продолжить проводимую гиполипидемическую терапию и через 4-6 нед. провести повторное исследование уровня АЛТ. Если уровень АЛТ превышает верхнюю границу нормы в 3 раза, то необходимо прекратить прием статина (или другого гиполипидемического препарата, на усмотрение врача) или снизить дозу принимаемых гиполипидемических препаратов, проконтролировав уровень АЛТ

через 4-6 нед. После возвращения уровня АЛТ к норме следует попробовать с осторожностью вернуться к прежнему режиму лечения. Если уровень АЛТ остается повышенным, проверить другие возможные причины.

- Рекомендуется пациентам с СГХС, принимающим гиполипидемическую терапию, при возникновении мышечных симптомов оценка уровня КФК [1, 28, 145].

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

- Рекомендуется при наблюдении за пациентами с СГХС ежегодно при первичном осмотре расспрашивать о диагностированных с момента последнего визита сопутствующих заболеваниях и состояниях, потенциально вызывающих вторичную гиперлипидемию (см. Приложение Г6), а также исключать данные состояния при сборе жалоб, анамнеза и физикальном осмотре [1, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

- Рекомендуется с целью оценки других биохимических факторов СС риска пациентам с СГХС ежегодно определять уровень глюкозы и креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации [1, 128].

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

- Рекомендуется пациентам с СГХС проведение ЭхоКГ 1 раз в 5 лет при отсутствии аортального стеноза или начальном аортальном стенозе, 1 раз в год - при умеренном стенозе, 1 раз в 6 мес. - при тяжелом аортальном стенозе с целью контроля степени стеноза в динамике и, при необходимости, определения показаний к хирургическому лечению [49, 146, 147].

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

- Рекомендуется 1 раз в год всем взрослым пациентам с СГХС без установленной ИБС проводить оценку предтестовой вероятности ИБС с решением вопроса о необходимости

проведения и методе нагрузочного тестирования [1, 33, 120, 130].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C)

***Комментарии:** Метод исследования (ЭКГ-нагрузочный тест, визуализирующий нагрузочный тест, сцинтиграфия с нагрузкой, МСКТ коронарных артерий и др.) определяется исходя из показаний (с учетом клинической картины и результатов предтестовой вероятности ИБС) и возможностей центра.*

- Рекомендуется взрослым пациентам с СГХС дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий 1 раз в 2 года при стенозе менее 50%, 1 раз в год - при стенозе 50% и более, 1 раз в 6 месяцев - при наличии нестабильных атеросклеротических бляшек [50, 135].

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

***Комментарии:** при наличии атеросклеротической бляшки (АСБ), стенозирующей просвет сонной артерии на 50% и более, или нестабильной АСБ необходимо оценить наличие показаний для хирургического лечения, при необходимости рекомендовать консультацию сердечно-сосудистого хирурга [57].*

- Рекомендуется детям с гетерозиготной СГХС дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий для оценки субклинического атеросклероза с возраста 10 лет исходно при выявлении СГХС и далее каждые 4 года (при проведении гиполипидемической терапии) или каждые 2 года (при отсутствии по каким-либо причинам гиполипидемической терапии или выявлении атеросклероза при первом исследовании артерий) [51, 149].

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

- Рекомендуется детям с гомозиготной СГХС ежегодное проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий с целью выявления и оценки прогрессирования атеросклероза, при наличии нестабильных атеросклеротических бляшек – 1 раз в 6 мес [150].

Уровень убедительности рекомендаций IIb (Уровень достоверности доказательств C)

- *Рекомендуется всем курящим пациентам с СГХС и пациентам с СГХС, имеющим жалобы на перемежающуюся хромоту, ежегодное определение лодыжечно-плечевого индекса. При ЛПИ <0,9 рекомендуется проведение дуплексного сканирования артерий нижних конечностей [151].*

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

- *Рекомендуется всем пациентам с СГХС дуплексное сканирование артерий нижних конечностей 1 раз в 2 года при стенозе менее 50%, 1 раз в год - при стенозе 50% и более, 1 раз в 6 месяцев - при наличии нестабильных атеросклеротических АСБ [50, 151].*

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

- *Рекомендуется консультирование пациента с СГХС сердечно-сосудистым хирургом при наличии показаний (значимые стенозы артерий, аортальный стеноз) [152]*

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

- *Рекомендуется не реже одного раза в год обсуждать с женщинами детородного возраста риски для плода при беременности на фоне гиполипидемической лекарственной терапии [148].*

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

- *Рекомендуется использование надежных методов контрацепции женщинами детородного возраста, получающими гиполипидемическую лекарственную терапию [30, 148].*

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1 Организационные аспекты оказания медицинской помощи

- Рекомендуется проведение обследования пациентов с подозрением на наличие СГХС в медицинских организациях, оказывающих первичную специализированную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях, имеющих материально-технические и кадровые возможности для проведения необходимого обследования [178].

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

- Рекомендуется проведение подбора терапии и лечение пациентов с диагностированной СГХС в медицинских организациях, оказывающих первичную специализированную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях или в условиях дневного стационара или в медицинских организациях, оказывающих специализированную медицинскую помощь в условиях дневного стационара или стационара [178].

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

- Рекомендуется проведение лечения с использованием афереза липопротеидов в медицинских организациях, оказывающих специализированную медицинскую помощь в условиях стационара и/или дневного стационара (центрах или отделениях экстракорпоральной гемокоррекции, экстракорпоральной детоксикации, гравитационной хирургии крови и др.) [178].

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

- Рекомендуется проведение диспансерно-динамического наблюдения за пациентами с СГХС в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь [178].

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

- Рекомендуется создание и поддержание работы регистра пациентов с СГХС, позволяющего оценивать клинические характеристики пациентов СГХС и эффективность их лечения в реальной клинической практике [43, 44].

Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

Комментарии: Регистр пациентов с СГХС представляет собой действенный рабочий инструмент для выявления проблем оказания помощи пациентам с СГХС и дальнейшей разработки программ реабилитации пациентов с СГХС.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи взрослым пациентам с СГХС:

№	Критерии качества первичного обследования для постановки диагноза СГХС	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнен сбор и оценка индивидуального и семейного анамнеза по наличию ССЗ атеросклеротического генеза и повышенного уровня ОХС, ТГ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП	I	C
2	Проведено физикальное обследование на предмет выявления кожных и сухожильных ксантом, ксантелазм и липоидной дуги роговицы	I	C
3	Выполнен анализ показателей липидного спектра крови (ОХС, ТГ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП)	I	C
4	Выполнено обследование на наличие ССЗ атеросклеротического генеза: дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей (при отсутствии проведения в последние 12 месяцев), проведена оценка предстесовой вероятности ИБС и при необходимости проведены нагрузочные и/или визуализирующие тесты для диагностики ИБС	I	C

№	Критерии качества дополнительного обследования и лечения пациента с установленным диагнозом СГХС	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
5	Проведен каскадный скрининг на наличие СГХС у всех родственников 1 и 2 степени родства с обязательным определением ХС-ЛНП	I	C
6	Пациентам 18 лет и старше назначена терапия статинами в высокоинтенсивном режиме (аторвастатин 40 мг/сут и более или розувастатин 20 мг/сут и более	I	C
7	Выполнен анализ крови для оценки эффективности и безопасности проводимой гиполипидемической терапии в период 8±4 нед.: АЛТ и показателей липидного спектра крови (ОХС, ТГ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП)	I	C
8	Пациентам 18 лет и старше при недостижении целевого уровня ХС-ЛНП (менее 2,5 ммоль/л у лиц с СГХС без ИБС или ее эквивалентов или менее 1,5 ммоль/л у лиц с СГХС и наличием ИБС или ее эквивалентов) на фоне максимально переносимых доз статинов дополнительно назначена терапия эзетимибом** в дозе 10 мг/сут или эволокумабом** в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели или алирокумабом** 75-150 мг 1 раз в 2 недели.	I	A

9	Пациентам 18 лет и старше при недостижении целевого уровня ХС-ЛНП (менее 2,5 ммоль/л у лиц с СГХС без ИБС или ее эквивалентов или менее 1,5 ммоль/л у лиц с СГХС и наличием ИБС или ее эквивалентов) на фоне двухкомпонентной гиполипидемической терапии проведена трехкомпонентная гиполипидемическая терапия (статины+эзетимиб+эволокумаб**/алирокумаб**) или проведены процедуры ЛП-афереза (при наличии показаний)	I	C
10	При непереносимости статина у пациентов 18 лет и старше снижена его доза или проведена замена на другой статин, при полной непереносимости 2-х и более статинов проведена терапия эзетимибом в дозе 10 мг/сут и/или ингибиторами PCSK9 эволокумабом** в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели или алирокумабом** 75-150 мг 1 раз в 2 недели	IIa	C

№	Критерии качества динамического наблюдения пациента с геСГХС	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Не реже 1 раза в год проведена 1 первичная и 1 повторная консультация кардиолога с проведением биохимического анализ крови на определение АЛТ и показателей липидного спектра (ОХ, ТГ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП),	I	C
12	Проведено обследование на выявление наличие ССЗ атеросклеротического генеза: выполнено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий 1 раз в 2 года при стенозе менее 50%, по данным предыдущего исследования, 1 раз в год - при стенозе 50% и более, 1 раз в 6 месяцев - при наличии нестабильных атеросклеротических бляшек; а также выполнено ЭхоКГ 1 раз в 5 лет при отсутствии аортального стеноза или начальном аортальном стенозе, по данным предыдущего исследования, 1 раз в год - при умеренном стенозе, 1 раз в 6 мес. - при тяжелом аортальном стенозе, а также не реже чем 1 раз в год проведена оценка предстесовой вероятности ИБС и при необходимости проведены нагрузочные и/или визуализирующие тесты для диагностики ИБС	I	C
13	Пациентам 18 лет и старше при недостижении целевого уровня ХС-ЛНП (менее 2,5 ммоль/л у лиц с СГХС без ИБС или ее эквивалентов или менее 1,5 ммоль/л у лиц с СГХС и наличием ИБС или ее эквивалентов) на фоне максимально переносимых доз статинов дополнительно назначена терапия эзетимибом** в дозе 10 мг/сут или эволокумабом** в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели или алирокумабом** 75-150 мг 1 раз в 2 недели.	I	A
14	Пациентам 18 лет и старше при недостижении целевого уровня ХС-ЛНП (менее 2,5 ммоль/л у лиц с СГХС без ИБС или ее эквивалентов или менее 1,5 ммоль/л у лиц с СГХС и наличием ИБС или ее эквивалентов) на фоне двухкомпонентной гиполипидемической терапии проведена трехкомпонентная гиполипидемическая терапия (статины+эзетимиб+эволокумаб**/алирокумаб**) или проведены процедуры ЛП-афереза (при наличии показаний)	I	C

Список литературы

1. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Мешков А.Н., Ершова А.И., Гуревич В.С., Константинов В.О., Соколов А.А., Щербакова М.Ю., Леонтьева И.В., Бажан С.С., Воевода М.И., Шапошник И.И. Российские рекомендации по диагностике и nce - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Arch Med Sci. 2015 Mar 16; 11(1):1-23.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Бажан С.С. кандидат медицинских наук, зам. руководителя Научно-клинического центра липидологии НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН, член НОА.

Ершова А.И. кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ, член РКО, ESC, EAS.

Мешков А.Н. кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины" МЗ РФ; член РКО, НОА, EAS, ESHG.

Соколов А.А. доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры нефрологии и эфферентной терапии ВМедА, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В.Л.Ваневского СЗГМУ им. И.И.Мечникова исполнительный директор НП «Национальный совет экспертов по редким болезням», исполнительный директор НП «Национальное общество специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции, член правления НОА.

Ежов М.В. доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ "НМИЦ Кардиологии" МЗ РФ, прездиент НОА, член EAS, ESC.

Кухарчук В.В. доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН. Руководитель отдела проблем атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. Член правления НОА, РКО, МГНОК, РМОАГ.

Гуревич В.С. доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом атеросклероза Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского Северо-западного государственного медицинского

университета им. И.И.Мечникова, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена Клинической больницы им. Л.Г. Соколова ФМБА РФ, вице-президент НОА, член РКО, EAS, ESC, Европейского общества клинических исследований, Международного общества аутоиммунных заболеваний. Премия Минздрава РФ за монографию, 1985 г. Почетная грамота Минздрава РФ за многолетний труд, 2000 г. Благодарность Комитета по социальной политике Совета Федерации РФ за оказание высококвалифицированной медицинской помощи населению Санкт-Петербурга, 2015 г.

Воевода М.И. доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФИЦ ИЦиГ СО РАН, ученый секретарь Объединенного Ученого совета СО РАН по медицинским наукам, член совета Международного общества терапевтов (International Society of Internal Medicine), член совета Международного общества по приполярной медицине (International Union for Circumpolar Health (IUCH)), полномочный представитель Российского научного медицинского общества терапевтов в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, вице-президент РНМОТ, вице-президент НОА.

Сергиенко И.В. доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ "НМИЦ Кардиологии" МЗ РФ, директор НОА, член EAS, ESC.

Шахтшнейдер Е.В. кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, заведующая научно-инновационным отделом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, Член EAS, РКО, ESC.

Покровский С.Н. доктор биологических наук, профессор, лауреат премий правительства РФ, Европейского Общества гемафереза и гемотерапии, РКО, главный научный сотрудник ФГБУ "НМИЦ Кардиологии" МЗ РФ, член РКО, НОА, EAS, Internatiaonal Atherosclerosis Society, Международного Общества Аффереза, Европейского и Американского Обществ Искусственных органов, National Lipid Assiciation.

Коновалов А.Г. доктор медицинских наук, профессор, лауреат премии Ленинского комсомола, лауреат премии Правительства России, руководитель Центра Диагностики и Инновационных Медицинских Технологий КДЦ Медси на Белорусской,

председатель Ученого Совета Группы Компаний Медси, член Национальной липидной ассоциации (NLA), ESC, НОА, Московского общества гемафереза.

Леонтьева И.В. доктор медицинских наук, профессор, «отличник здравоохранения», главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова МЗ РФ НИКИ Педиатрии им. Академика Ю.Е.Вельтищева, вице-президент ассоциации детских кардиологов России, член РКО, РМОАГ.

Константинов В.О. доктор медицинских наук, профессор, «отличник здравоохранения», профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С.Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» МЗ РФ, член экспертных советов РКО и НОА, заместитель председателя Санкт-Петербургского отделения НОА, председатель секции атеросклероза Санкт-Петербургского научного общества кардиологов им. Г.Ф.Ланга, член EAS, ESC, Европейского общества профилактики и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний.

Щербакова М.Ю. доктор медицинских наук, профессор кафедры детской кардиологии ФПК МР ФГАОУ ВО РУДН, вице-президент ассоциации детских кардиологов России.

Захарова И.Н. доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н.Сперанского ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" МЗ РФ, член Исполкома Союза педиатров России, почетный профессор НЦЗД РАН, вице-президент Ассоциации педиатров по содействию непрерывному последипломному образованию педиатров, полный член ESPGHAN, EAACI, консультант по педиатрии УД Президента РФ, Председатель Диссертационного Совета Д 208.071.01.

Балахонова Т.В. доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Отдела ультразвуковых исследований Института клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, Член Исполкома Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ), член РКО,

Европейского общества специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, ESC, Европейской ассоциации по визуализации сердца и сосудов (EACVI).

Филиппов А.Е. доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», заведующий кафедрой общей врачебной практики и терапии ЧОУ ДПО «Институт профессиональной переподготовки международного медицинского центра «СОГАЗ», член РКО, ESC, член правления НОА, заместитель председателя Санкт-Петербургского НОА.

Ахмеджанов Н.М. кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отдела профилактики метаболических нарушений ФГБУ "НМИЦ профилактической медицины" МЗ РФ, член НОА, РКО, Американско коллегии ардиологов (ACC).

Александрова О.Ю. доктор медицинских наук, заместитель директора Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского по учебной работе, декан факультета усовершенствования врачей, заведующая кафедрой организационного-правового обеспечения медицинской и фармацевтической деятельности.

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Клинические рекомендации разработаны специалистами-экспертами Национального общества по изучению атеросклероза. При подготовке рекомендаций учитывались последние достижения доказательной медицины, отечественный и зарубежный клинический опыт в области изучения СГХС, атеросклероза и его осложнений. Основой настоящей версии клинических рекомендаций стали российские и зарубежные фундаментальные руководства, монографии по кардиологии и внутренним болезням, результаты крупных международных медицинских регистров и рандомизированных исследований, последние версии международных методических руководств для специалистов-кардиологов и врачей общей практики. Источниками современных обновлений были журнальные публикации в рецензируемых журналах, входящих в российские и зарубежные индексы научного цитирования.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог медицинских организаций, оказывающий помощь в амбулаторных и стационарных условиях.
2. Врач-терапевт медицинских организаций, оказывающий помощь в амбулаторных и стационарных условиях.
3. Врач общей практики (семейный врач).
4. Врач-трансфузиолог медицинских организаций, проводящих процедуры ЛП-афереза.

В ходе разработки использованы уровни убедительности рекомендаций и уровни достоверности доказательств (**табл. 1 и табл. 2**).

Таблица 1 Уровни убедительности рекомендаций

Уровень убедительности рекомендаций	Определение	Формулировка
-------------------------------------	-------------	--------------

I	Доказано или общепризнанно, что метод исследования / лечения полезен, эффективен, имеет преимущества	Рекомендуется / показано
II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе и эффективности метода исследования / лечения	
IIa	Большинство данных / мнений в пользу метода	Применение целесообразно
IIb	Данные / мнения о пользе метода не столь убедительны	Применение возможно
III	Доказано или общепризнанно, что метод исследования / лечения не полезен, не эффективен, может приносить вред	Не Рекомендуется

Таблица 2 - Уровни достоверности доказательств

Уровень достоверности доказательств А	Данные нескольких рандомизированных клинических испытаний или мета-анализов
Уровень достоверности доказательств В	Данные одного рандомизированного или нескольких нерандомизированных клинических испытаний
Уровень достоверности доказательств С	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Порядок обновления клинических рекомендаций

Уровень GPP – сложившаяся клиническая практика

Клинические рекомендации обновляются 1 раз в 3 года с учетом новых российских и международных данных по эпидемиологии форм заболевания, методам и тактике диагностики, способам медикаментозного лечения и показаниям для направления на хирургические вмешательства.

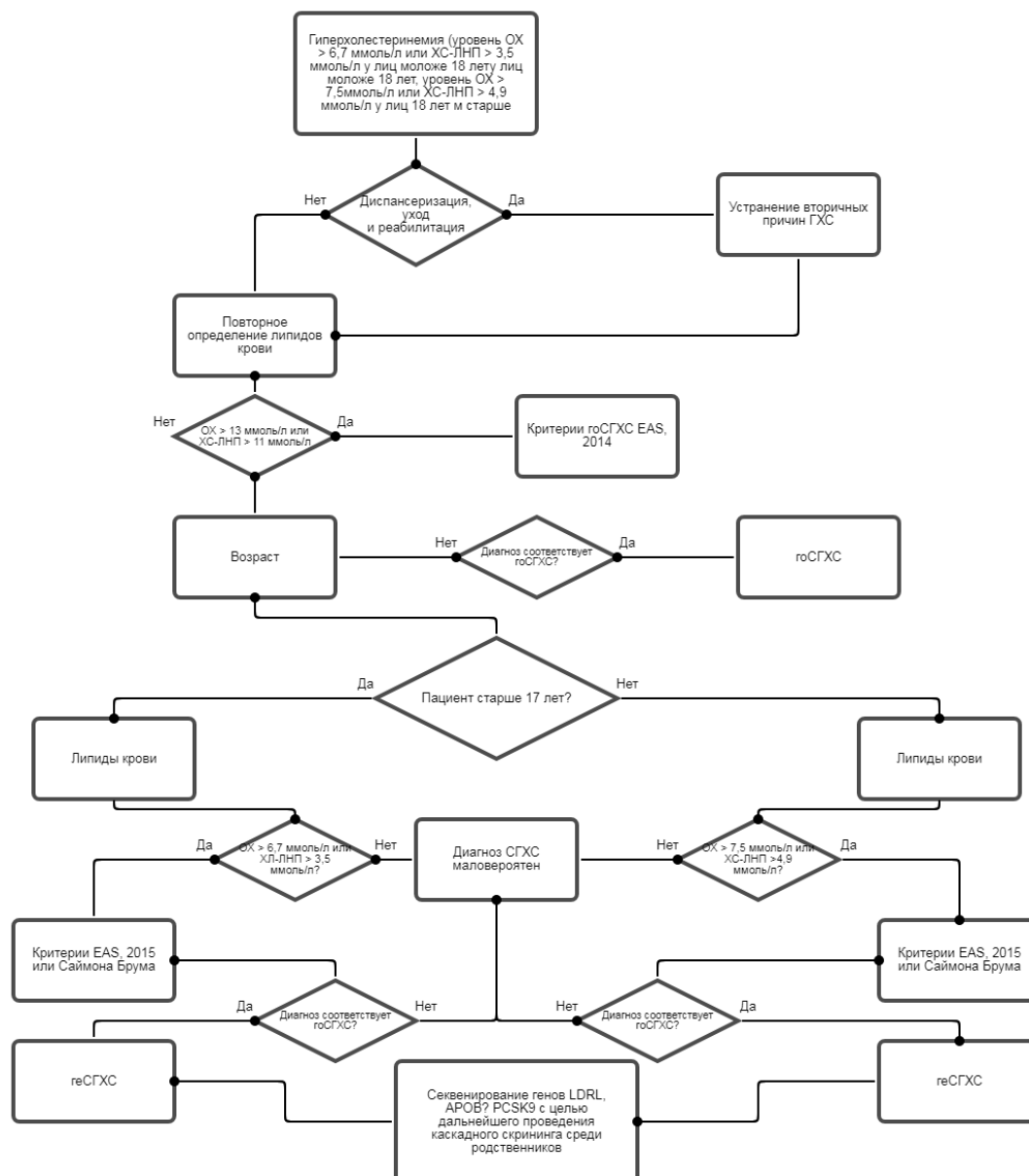
Приложение А3. Связанные документы

КР400. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи (<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/708>)

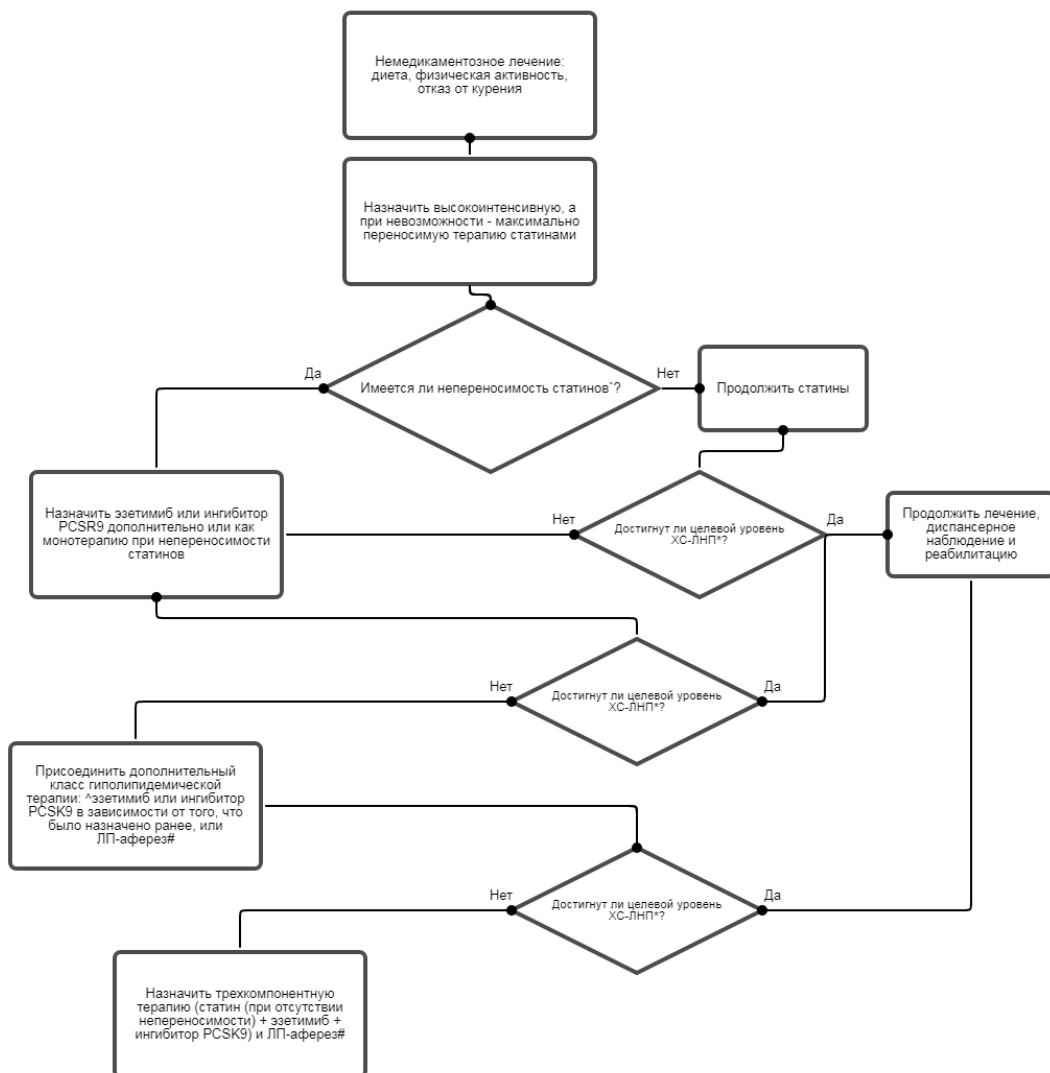
КР337. Болевой синдром (БС) у детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи (<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/886>)

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

1. Алгоритм диагностики СГХС



2. Алгоритм лечения геСГХС у взрослых



† Непереносимость статинов определяется как невозможность принимать ≥ 2 статинов в минимальной зарегистрированной суточной дозе, из-за появления симптомов со стороны мышечной системы, в частности болей, слабости или судорожных стягиваний, начинающихся или нарастающих на фоне терапии и прекращающихся после отмены статина.

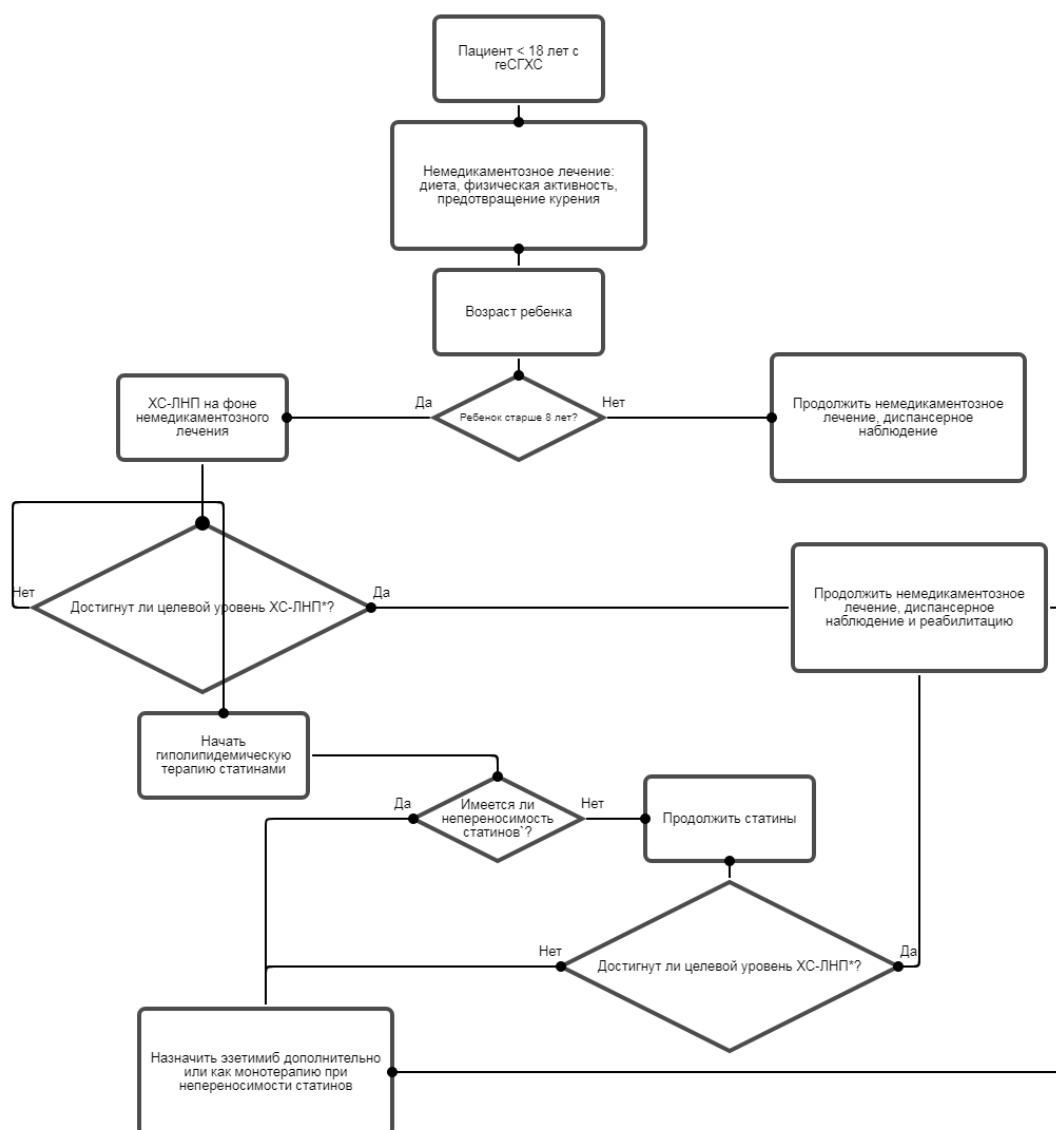
* Целевой уровень ХС-ЛНП для пациентов геСГХС без ССЗ атеросклеротического генеза составляет менее 2,5 ммоль/л, при наличии ССЗ атеросклеротического генеза - менее 1,5 ммоль/л.

^ Выбор между эзетимибом 10 мг/сут или ингибиторами PCSK9 должен проводиться, исходя из необходимой для достижения целевого уровня степени снижения ХС-ЛНП, принимая во внимание, что эзетимиб уменьшает уровень ХС-ЛНП примерно на 20%, а ингибиторы PCSK9 - на 60%.

Аферез липопротеидов может быть назначен и раньше при достижении целевых уровней ХС-ЛНП на фоне медикаментозной терапии: когда существуют объективные доказательства прогрессирования атеросклероза, даже несмотря на достижение

целевых уровней ХС-ЛПНП, когда повышен уровень липопротеида(а) [Лп(а)] > 60 мг/дл, когда имеют место рестенозы, после реваскуляризирующих операций на сосудах или, если реваскуляризирующие операции на сосудах противопоказаны или невозможны. Кроме того, аферез липопротеидов показан, когда необходима отмена медикаментозной липидснижающей терапии в связи с беременностью при высоком риске СС осложнений.

3. Алгоритм лечения геСГХС у детей

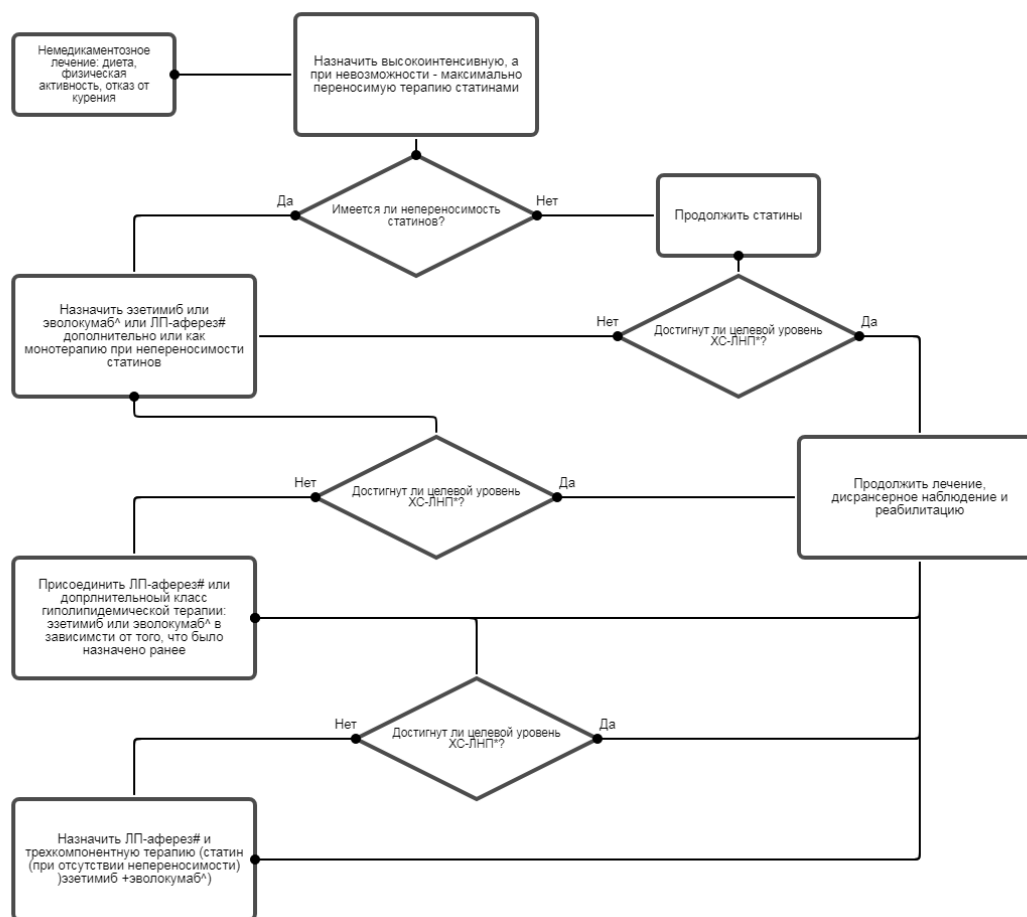


† Непереносимость статинов определяется как невозможность принимать ≥ 2 статинов в минимальной зарегистрированной суточной дозе, из-за появления симптомов со стороны мышечной системы, в частности болей, слабости или судорожных стягиваний, начинающихся или нарастающих на фоне терапии и прекращающихся после отмены статина.

* Целевой уровень ХС-ЛНП для детей геСГХС без СС3 атеросклеротического генеза в возрасте 8-10 лет менее 4,0 ммоль/л, старше 10 лет – менее 3,5 ммоль/л, а при наличии хотя бы

одного ССЗ атеросклеротического генеза - менее 1,8 ммоль/л.

Алгоритм лечения гоСГХС



† Непереносимость статинов определяется как невозможность принимать ≥ 2 статинов в минимальной зарегистрированной суточной дозе из-за появления симптомов со стороны мышечной системы, в частности болей, слабости или судорожных стягиваний, начинающихся или нарастающих на фоне терапии и прекращающихся после отмены статина.

* Целевой уровень ХС-ЛНП для пациентов гоСГХС без ССЗ атеросклеротического генеза составляет менее 2,5 ммоль/л, при наличии ССЗ атеросклеротического генеза - менее 1,5 ммоль/л.

^ В настоящий момент среди ингибиторов PCSK9 только эволокумаб имеет зарегистрированное показание для лечения гоСГХС.

ЛП-аферез назначается регулярно, длительно с периодичностью 1 раз в 1-2 недели пациентам с гоСГХС, начиная с 7 лет.

ЛП-аферез может быть назначен и раньше, при достижении целевых уровней ХС-ЛНП на фоне медикаментозной терапии: когда существуют объективные доказательства прогрессирования

атеросклероза, даже несмотря на достижение целевых уровней ХС-ЛПНП, когда повышен уровень липопротеида(а) [Лп(а)] > 60 мг/дл, когда имеют место рестенозы, после реваскуляризирующих операций на сосудах или, если реваскуляризирующие операции на сосудах противопоказаны или невозможны, когда необходима отмена медикаментозной липидснижающей терапии в связи с беременностью при высоком риске СС осложнений.

Приложение В. Информация для пациентов

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

Что такое гиперхолестеринемия?

Семейная гиперхолестеринемия – это наследственное заболевание, при котором генетическое повреждение является причиной высокого уровня холестерина крови и передается из поколения в поколение, иногда возможна передача заболевания через поколение. Гиперхолестеринемия означает высокий холестерин крови. Тип холестерина, который специфично повышается при семейной гиперхолестеринемии – холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП).

Семейная гиперхолестеринемия - одно из наиболее распространенных наследственных заболеваний. Приблизительно 1 из 200 человек в мире имеет генетические повреждения, являющиеся причиной семейной гиперхолестеринемии. Если один из родителей имеет семейную гиперхолестеринемию, то в 50% случаев она будет у его сына или дочери.

Семейная гиперхолестеринемия связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Риск различается от семьи к семье и зависит от уровня холестерина, других наследственных факторов, факторов образа жизни, таких как питание, курение, уровень физической активности, и даже от того, мужчина вы или женщина. Женщины с семейной гиперхолестеринемией заболевают сердечно-сосудистыми заболеваниями в возрасте 55-60 лет, а мужчины - 45-50 лет. Важно как можно раньше (идеально в детском возрасте) выявлять и правильно лечить семейную гиперхолестеринемию, так как это значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

ВАЖНО

Семейная гиперхолестеринемия наследуется и передается в семье. Наличие высокого холестерина крови, особенно высокого ХС-ЛНП, повышает риск раннего начала сердечно-сосудистых заболеваний.

Что такое холестерин липопротеидов низкой плотности?

Холестерин – это жировая субстанция, которая необходима нашему организму для построения клеток, синтеза гормонов и производства желчных кислот в печени. Однако высокий уровень холестерина в крови может приводить к тому, что лишний холестерин накапливается в стенках кровеносных сосудов, что ведет к образованию атеросклеротических бляшек, сужающих просвет сосуда. Часто атеросклеротические бляшки суживают просвет артерий, кровоснабжающих жизненно важные органы нашего организма: сердце, головной мозг, почки и др., что может приводить к развитию серьезных сердечно-сосудистых заболеваний. ХС-ЛНП – это частицы, которые содержатся в крови и являются транспортной системой, которая переносит холестерин от одних клеток нашего организма к другим. Частицы ХС-ЛНП имеют специальный присоединенный белок, называющийся аполипопротеин В. Аполипопротеин В наподобие моста связывает частицы ХС-ЛНП с клетками вашего организма, которые имеют ЛНП-рецептор. Рецептор помогает клеткам «узнавать» частицы ХС-ЛНП. Если рецептор или белок аполипопротеин В «работают» плохо, то уровень холестерина в вашей крови повышается. Это является причиной семейной гиперхолестеринемии.

ВАЖНО

Липопротеины низкой плотности транспортируют холестерин в вашей крови к клеткам. Холестерин нужен для строительства клеток, производства гормонов и производства желчных кислот. Однако, если ХС-ЛНП слишком много, он накапливается в стенках кровеносных сосудов в виде атеросклеротических бляшек.

Причины семейной гиперхолестеринемии

Особенности, которые мы наследуем от родителей, определяются информацией, хранящейся в ДНК. ДНК содержит гены, в которых находится информация о всех характеристиках организма. Изменения в генах могут быть причиной наследственных заболеваний. В большинстве случаев, при семейной гиперхолестеринемии эти изменения находятся в гене, который кодирует ЛНП-рецептор. Этот рецептор расположен на поверхности клеток и удаляет частицы ХС-ЛНП из крови.

Изменения в гене ЛНП-рецептора приводят к тому, что он теряет способность к удалению холестерин-содержащих частиц из крови.

Большинство людей с семейной гиперхолестеринемией наследуют один дефектный ген ЛНП-рецептора от одного из родителей, и один нормальный ген ЛНП-рецептора от другого родителя. Следовательно, они имеют только 50% нормально работающих ЛНП-рецепторов на поверхности клеток. Это ведет к тому, что у них уровень ХС-ЛНП в крови значительно повышен с самого рождения по сравнению с людьми без семейной гиперхолестеринемии. Таким образом, у людей с семейной гиперхолестеринемией выше риск развития атеросклеротических бляшек и сердечно-сосудистых осложнений, которые могут развиваться в молодом возрасте.

ВАЖНО

Причиной семейной гиперхолестеринемии являются изменения в гене, который кодирует ЛНП-рецептор. Дефектный ЛНП-рецептор не может удалять ХС-ЛНП из крови. Избыток холестерина накапливается в стенках кровеносных сосудов, приводя к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Как можно заподозрить семейную гиперхолестеринемию?

Семейную гиперхолестеринемию можно заподозрить, когда в семье есть случаи раннего начала сердечно-сосудистых заболеваний. Так, если кто-то из членов семьи перенес инфаркт миокарда (сердечный приступ) или мозговой инсульт в возрасте ранее 50-60 лет, это может быть следствием высокого уровня холестерина. В таких случаях рекомендуется определить показатели липидного профиля крови у членов семьи пациента:

- липидный профиль определяет различные типы липопротеидов в крови, такие как общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) и триглицериды.
- диагностировать и лечить семейную гиперхолестеринемию важно уже в детском возрасте. Лечение более эффективно, когда оно начинается рано и до того, как накопление холестерина в стенках сосудов приводит к образованию атеросклеротических

бляшек, сильно суживающих просвет кровеносных сосудов, и приводящих к развитию сердечно-сосудистых катастроф – инфарктов и инсультов.

Есть несколько внешних признаков, которые могут определяться при семейной гиперхолестеринемии: утолщение сухожилий или желтоватые бляшки вокруг глаз (ксантелазмы), но они не всегда бывают у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Иногда холестерин откладывается в радужке (цветной части) глаза в виде арки (липидная дуга роговицы).

ВАЖНО

Семейная гиперхолестеринемия может быть заподозрена у людей, которые имеют раннее начало сердечно-сосудистых заболеваний в течение жизни в сочетании с высоким уровнем холестерина в крови. Родственники таких пациентов должны определить у себя показатели липидного профиля.

Как диагностируют семейную гиперхолестеринемию?

Семейную гиперхолестеринемию диагностирует врач, применяя специально разработанные диагностические критерии, учитывающие целый комплекс клинических (уровень холестерина, наличие сухожильных ксантом, заболеваний, обусловленных атеросклерозом у пациента и членов его семьи и др.) и генетических факторов. Для генетического обследования используют ДНК, выделенную из клеток крови. Семейную гиперхолестеринемию диагностируют, находя дефект генов, например, гена ЛНП-рецептора. Близкие родственники, такие как родители, братья и сестры и дети пациента с семейной гиперхолестеринемией, имеют 50% риск также иметь это заболевание. Обследование членов семьи является ключевым для ранней диагностики семейной гиперхолестеринемии.

ВАЖНО

Семейная гиперхолестеринемия диагностируется на основании клинических данных и генетического обследования. Выявление определенных мутаций в ряде генов, ответственных за развитие семейной гиперхолестеринемии, позволяет не только подтвердить диагноз у обследуемого человека, но и провести тестирование близких членов его семьи с целью ранней диагностики этого заболевания.

В каком возрасте нужно диагностировать семейную гиперхолестеринемию?

Люди с семейной гиперхолестеринемией обычно имеют высокий общий холестерин и высокий ХС-ЛНП с рождения. Рекомендуется родителям, имеющим семейную гиперхолестеринемию, обращаться к врачу для обследования своих детей до достижения ими школьного возраста. Подтверждение диагноза важно в детском и юношеском возрасте. Чем раньше изменить диету, пищевые привычки и начать лечение, тем меньше будет риск развития атеросклероза и связанных с ним осложнений.

ВАЖНО

В семьях с диагностированной семейной гиперхолестеринемией рекомендуется тестирование детей для диагностики этого заболевания до восьмилетнего возраста. Это позволяет провести необходимую коррекцию питания и образа жизни ребенка, а также при необходимости назначить ему эффективное лечение.

Как можно уменьшить ХС-ЛНП?

Снизить холестерин можно при помощи диеты, регулярной физической активности, отказа от курения и применения специальных лекарственных препаратов.

Изменения в питании – первый шаг в снижении уровня холестерина для всех людей с семейной гиперхолестеринемией. Изменения в диете могут снизить холестерин на 10-15%.

Для людей семейной гиперхолестеринемией этого снижения бывает недостаточно, поэтому назначаются холестеринснижающие препараты. Цель лечения (диеты и лекарственных препаратов) - снизить уровень ХС-ЛНП ниже 2,5 ммоль/л у взрослых и ниже 3,5 ммоль/л у детей. Для тех детей и взрослых с СГХС, кто уже имеет заболевание сердца и сосудов, ХС-ЛНП должен быть ниже 1,8 ммоль/л.

Когда человек наследует дефектный ген от обоих родителей, ЛНП-рецептор может полностью отсутствовать в клетках. В этом случае имеется место экстремально высокое повышение ХС-ЛНП, для снижения которого наряду с диетой и лекарственными препаратами необходимо проведение регулярной (каждые 1-2

недели) процедуры, направленной на механическое удаление из крови избытка холестерина. Такая процедура получила название ЛПП-аферез.

ВАЖНО

Изменения в питании могут снизить холестерин ЛНП на 10-15%. Для пациентов с семейной гиперхолестеринемией этого может быть недостаточно, поэтому диету следует комбинировать с приемом медикаментов, снижающих уровень холестерина. Для тяжелых форм семейной гиперхолестеринемии дополнительно может быть применена технология очищения крови от избытка холестерина (ЛНП-аферез).

Как диета действует на холестерин ЛНП?

Все жиры в пище являются смесью насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Насыщенные жирные кислоты находятся в продуктах животного происхождения (молочные и мясные), твердых маргаринах и в большинстве видов печенья, бисквитов, кексов, фаст-фуде. Эти насыщенные жирные кислоты повышают холестерин, в отличие от ненасыщенных жиров из растений и рыбы, которые снижают или действуют нейтрально на ХС-ЛНП.

Низкое потребление холестерина рекомендовано людям с высоким уровнем холестерина в крови. Наибольшее количество холестерина в пище содержится в продуктах животного происхождения, таких как яичные желтки, потроха, мясо и жирные молочные продукты, например, сыр, сливки и масло.

Жирная рыба и рыбий жир насыщены омега-3 жирными кислотами, которые имеют благоприятный эффект. Омега-3 также снижают уровень триглицеридов. Для обеспечения достаточного потребления Омега-3 рекомендуется есть жирную морскую рыбу не реже двух раз в неделю.

Благоприятное воздействие на уровень холестерина оказывают волокна, содержащиеся в крупнозернистых кукурузных и цельнозерновых злаковых продуктах, бобовых, горохе, фруктах, ягодах и овощах. Растительные волокна, потребляемые с пищей, связывают в кишечнике поступивший с едой холестерин. Это приводит к тому, что уменьшается всасывание холестерина из кишечника, а, следовательно, и его концентрация в крови. Кроме того, продукты с высоким содержанием клетчатки являются важным источником витаминов, минералов и антиоксидантов.

Какая диета рекомендована про семейной гиперхолестеринемии?

Питание для лиц с семейной гиперхолестеринемией должно быть разнообразным и сбалансированным. Для детей с семейной гиперхолестеринемией соблюдение диеты должно подкрепляться изменением питания для всех членов семьи. Важно, чтобы привычки здорового питания устанавливались как можно раньше. Изменение диеты требует времени, часто месяцев или лет, и требует регулярного наблюдения клиническим диетологом или врачом. То, что вы едите регулярно, очень важно! Случайные отклонения от рекомендуемой диеты не приводят к повышению уровня холестерина в крови.

ВАЖНО

Пять важных рекомендаций для сбалансированного питания:

- *употребляйте меньше жира, особенно меньше насыщенного жира,*
- *замените насыщенные жиры ненасыщенными жирами,*
- *ешьте больше продуктов, содержащих клетчатку, овощи и фрукты каждый день,*
- *употребляйте меньше продуктов с высоким содержанием холестерина,*
- *ограничьте количество пищи и напитков с высоким содержанием сахара или алкоголя.*

Как лекарственные препараты влияют на ХС-ЛНП?

Лекарства, которые могут снизить ХС-ЛНП, увеличивают количество ЛНП-рецепторов, чтобы лучше поглощать ХС-ЛНП из вашей крови. Изменения в питании должны сочетаться с медикаментозным лечением, чтобы снизить уровень холестерина до необходимого уровня. Лекарственная терапия для семейной гиперхолестеринемии применяется не только у взрослых, но и у детей. У детей с подтвержденной семейной гиперхолестеринемией рекомендуется начинать медикаментозное лечение с 10 лет. Лечение должно быть длительным, оно поможет избежать развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Какие лекарственные препараты снижают ХС-ЛНП?

Лекарственные средства, снижающие ХС-ЛНП, включают статины, ингибиторы поглощения холестерина и ингибиторы PCSK9. Ваш врач может лечить вас одним или несколькими из этих типов лекарств. Если ХС-ЛНП снижается до необходимого уровня, отложение холестерина в кровеносных сосудах и вокруг глаз или сухожилий уменьшится.

Почему важное значение имеет лечение в течение длительного времени?

Организм производит холестерин постоянно. Однако у людей с семейной гиперхолестеринемией из-за генетического дефекта нарушена способность организма к удалению избыточного холестерина. Лекарственные препараты способствуют восстановлению этой способности. Как только ХС-ЛНП уменьшился в результате лечения, важно предотвратить его повторное повышение, которое будет неизбежным при отмене препаратов. Поэтому любой человек с семейной гиперхолестеринемией должен постоянно придерживаться диеты, здорового образа жизни и принимать препараты, снижающие уровень холестерина.

Что такое сердечно-сосудистые заболевания?

Заболевания сердца и кровеносных сосудов, вызванные атеросклерозом, относятся к сердечно-сосудистым заболеваниям. Атеросклероз сопровождается накоплением жира (включая холестерин) в атеросклеротических бляшках, которые суживают просвет кровеносных сосудов, что может привести к нарушению кровоснабжения жизненно важных органов: сердца, головного мозга, почек и др. Если атеросклероз развивается в кровеносном сосуде, доставляющем кровь к сердцу, то возникает ишемическая болезнь сердца, наиболее грозным проявлением которой является инфаркт миокарда. Если атеросклерозом поражается кровеносный сосуд, кровоснабжающий головной мозг, то возникает нарушение мозгового кровообращения, проявляющееся в виде транзиторной ишемической атаки или инсульта.

ВАЖНО

Сердечный приступ и инсульт являются конечным результатом атеросклероза. Атеросклероз - это сужение кровеносных сосудов, вызванное накоплением холестерина и воспалением, с образованием бляшки. Бляшка уменьшает размер просвета кровеносного сосуда.

Поврежденная бляшка может вызвать образование сгустка крови, приводящее к очень быстрому сужению или закупорке кровеносного сосуда.

Какие существуют факторы риска?

Факторы риска - это особенности (биологические, психологические или экологические), которые повышают вероятность развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у человека. Одним из наиболее важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является высокий уровень ХС-ЛНП. К другим факторам риска относятся сахарный диабет и высокое артериальное давление, которые в свою очередь могут быть результатом избыточной массы тела, недостаточного потребления фруктов и овощей, низкой физической активности. Регулярные физические упражнения способствуют не только снижению массы тела, но и благотворно влияют на липидный профиль, снижая уровень ХС-ЛНП и триглицеридов, и повышая уровень холестерина ЛВП ("хороший холестерин").

Курение увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, даже если уровень холестерина в крови нормальный. Тем более оно опасно для пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Курение вызывает дополнительное повреждение кровеносных сосудов и снижает в крови уровень холестерина ЛВП ("хороший холестерин"). Пациенты с семейной гиперхолестеринемией, не получающие лечение, имеют в 25 раз более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с людьми, не имеющими семейной гиперхолестеринемии. У не леченных больных с семейной гиперхолестеринемией, которые также курят, риск увеличивается в 75 раз!

Кроме того, сердечно-сосудистые заболевания развиваются чаще с возрастом, и мужчины заболевают ими примерно на 10 лет раньше, чем женщины. Если у человека есть несколько из перечисленных факторов риска, то вероятность развития сердечно-сосудистого заболевания у него еще выше.

Можно ли снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний при семейной гиперхолестеринемии?

ДА! Исследования показывают, что снижение уровня ХС-ЛНП снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Вероятность возникновения атеросклеротических бляшек зависит от уровня ХС-ЛНП и длительности его воздействия на стенку сосуда. Чем выше оба этих фактора, тем раньше разовьется атеросклероз. Понижая уровни ХС-ЛНП, можно значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Важно как можно раньше начать снижение ХС-ЛНП. Прекращение курения и коррекция других факторов риска, о которых говорилось выше, имеет решающее значение для дополнительного снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

ТАКИМ ОБРАЗОМ:

- Семейная гиперхолестеринемия является наследственным заболеванием, вызванным чаще всего нарушением работы гена ЛНП-рецептора.
- Нарушение работы гена ЛНП-рецептора может привести к увеличению содержания ХС-ЛНП в крови, избыток которого вызывает развитие атеросклероза и таких грозных сердечно-сосудистых заболеваний, как инфаркт миокарда и инсульт.
- Для людей с семейной гиперхолестеринемией характерно развитие сердечно-сосудистых заболеваний уже в молодом возрасте.
- Важно выявлять семейную гиперхолестеринемия как можно раньше, поэтому, если у Вас диагностировано это заболевание, необходимо обязательно обследовать членов Вашей семьи, включая детей.
- Своевременно (желательно с детского возраста) начатые мероприятия по ведению здорового образа, соблюдение сбалансированной диеты и прием холестеринснижающих препаратов могут значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у людей с семейной гиперхолестеринемией.

Приложение Г.

Приложение Г1. Критерии DLCN (Критерии Dutch Lipid Clinic Network)

Критерии DLCN для диагностики геСГХС у взрослых (18 лет и старше).

Критерии DLCN учитывают данные наследственного анамнеза, индивидуального анамнеза, физикального обследования, уровень ХС-ЛНП и результаты молекулярно-генетического тестирования (анализа ДНК).

Диагноз устанавливается на основании суммы баллов, полученных в каждой группе. Внутри группы баллы не суммируются, учитывается только один признак, дающий максимальное количество баллов внутри каждой из групп. К примеру, если у обследуемого есть и липоидная дуга роговицы (4 балл) и ксантомы сухожилий (6 баллов), то для группы «Физикальное обследование» нужно учитывать только 6 баллов. В соответствии с набранной суммой баллов СГХС может быть определенной, вероятной или возможной. При этом диагноз СГХС выставляется только при наличии определенной или вероятной формы.

Критерий	Баллы
1. Семейный анамнез	
Родственник первой степени родства с ранним (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) ССЗ атеросклеротического генеза (ИБС, атеротромботический ишемический инсульт, ТИА, периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда $\geq 50\%$) или Родственник 1-й степени родства с ХС-ЛНП >95-го перцентиля	1
Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы или Дети моложе 18 лет с ХС-ЛНП >95-го перцентиля	2
2. Индивидуальный анамнез	
У пациента ранняя (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) ИБС	2
У пациента раннее (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) развитие атеротромботического ишемического инсульта, ТИА или периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда $\geq 50\%$	1

3. Физикальное обследование	
Сухожильные ксантомы	6
Липидная дуга роговицы в возрасте <45 лет	4
4. Уровень ХС-ЛНП	
> 8,5 ммоль/л	8
6,5–8,4 ммоль/л	5
5,0–6,4 ммоль/л	3
4,0–4,9 ммоль/л	1
5. Анализ ДНК	
Наличие патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности LDLR, APOB или PCSK9	8
Диагноз ставится на основании суммы баллов: «определенная» СГХС – >8 баллов «вероятная» СГХС – 6–8 баллов «возможная» СГХС – 3–5 баллов	

Приложение Г2. Популяционные показатели ХС-ЛНП в зависимости от пола и возраста для РФ

Пол	Возраст	ХС-ЛНП (моль/л) 95 перцентиль
Мужской	25-34	4,56
	35-44	5,04
	45-54	5,31
	55-64	5,16
Женский	25-34	4,24
	35-44	4,68
	45-54	5,29
	55-64	5,56

Приложение Г3. Критерии Саймона Брума (Simon Broome)

Registry)

Критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry) применяют для диагностики геСГХС у взрослых, а также у детей и подростков в возрасте до 16 лет.

Диагноз геСГХС выставляется в случае соответствия пациента критериям «определенного» или «вероятного» диагноза СГХС

Определенный диагноз геСГХС ставится, если:

ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет, **или**
ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет

Плюс одно из нижеперечисленного:

- Наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника первой степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственника 2-ой степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);

и/или

Позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий наличие патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности в генах *LDLR*, *APOB* или *PCSK9*

Вероятный диагноз геСГХС ставится, если:

ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет,

или

ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет

Плюс одно из нижеперечисленного:

- Наличие ИМ в анамнезе родственника 2-й степени родства до 50 лет, родственника 1-й степени родства – до 60 лет;

и/или

ОХС > 7,5 ммоль/л у пациента старше 16 лет 1-й или 2-й степени родства или повышение ОХС > 6,7 ммоль/л у пациента или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет.

Приложение Г4. Критерии диагностики геСГСХ у детей и подростков

Модифицированные критерии экспертов европейского общества по атеросклерозу для диагностики геСГХС у детей и подростков ≤19 лет:

Согласно данным критериям, диагноз геСГХС выставляется детям и подросткам (≤19 лет) при наличии хотя бы одного из четырех условий.

1. Уровень ХСЛНП ≥ 4,9 ммоль/л в двух последовательных анализах на фоне соблюдения гипопиридемической диеты в течение 3 месяцев.

2. 2. Уровень ХС-ЛНП ≥ 4 ммоль/л в сочетании с ранним ССЗ (у мужчин в возрасте < 55 лет, у женщин < 60 лет) и/или высоким уровнем ХС-ЛНП ($\geq 4,9$ ммоль/л) у родственника первой степени родства.
3. 3. Уровень ХС-ЛНП $\geq 3,5$ ммоль/л в сочетании с генетически подтвержденным диагнозом СГХС у одного из родителей.
4. 4. Любой уровень ХС-ЛНП при подтверждении наличия у ребенка патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности в генах LDLR, APOB или PCSK9, выявленных у одного из родителей с установленным диагнозом геСГХС.

Приложение Г5. Критерии диагностики гоСГХС

Критерии, предложенные экспертами европейского общества по атеросклерозу, для диагностики гоСГХС у взрослых и детей.

Согласно данным критериям, диагноз гоСГХС выставляется у детей и взрослых при наличии одного из двух условий:

1. 1. 1. Наличие 2 мутантных аллелей в генах <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i> или <i>LDLRAP1</i>
или
<p>2. 2. 2. Уровень ХС-ЛНП более 13 ммоль/л (500 мг/дл) без гиполипидемической терапии или ХС-ЛНП более 8 ммоль/л на фоне гиполипидемической терапии и:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Появление сухожильных или кожных ксантом в возрасте до 10 лет <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> • Уровень ХС-ЛНП без гиполипидемической терапии, соответствующий геСГХС, у обоих родителей

Приложение Г6. Основные заболевания/состояния, а также лекарственные препараты,

которые могут обуславливать вторичное повышение ХС-ЛНП

Нарушение диеты	Насыщенные жиры Транс-жиры Анорексия
Лекарственные препараты	Циклоспорин** Диуретики Глюкокортикоиды Амиодарон** Иммунодепрессанты Комбинированные оральные контрацептивы Высокоактивная антивирусная терапия при ВИЧ
Заболевания	Холестаз Нефротический синдром Хроническая болезнь почек Сахарный диабет
Нарушения метаболизма	Гипотиреоз Ожирение Синдром Кушинга
Физиологические состояния	Беременность

Приложение Г7. Критерии диагностики СГХС у родственников пробанда

При отрицательном результате генетического тестирования пробанда или при отсутствии возможности его проведения диагностику СГХС у ближайших родственников следует проводить на основании уровней ХС-ЛНП в плазме с учетом пола и возраста обследуемого лица. Для постановки диагноза родственникам пациента с СГХС возможно применение критериев (рис. 1), разработанных для диагностики СГХС у родственников пробанда, высокая чувствительность (93%) и специфичность (82%) которых в диагностике СГХС была продемонстрирована и для российской популяции [53]. Согласно этим критериям, например, у женщины, дочери пациента с диагнозом геСГХС, в возрасте 25 лет при уровне ХС-ЛНП ≥ 4.3 ммоль/л диагноз СГХС будет подтвержден, а при уровне ХС-ЛНП < 3.6 ммоль/л диагноз СГХС может быть исключен. Если ХС-ЛНП находится в границах 3,6-4,29 ммоль/л, в настоящий момент невозможно точно установить или исключить диагноз СГХС, и необходимо в дальнейшем провести повторное измерение.

Женщины
Мужчины

Рисунок 1. Критерии диагностики СГХС у родственников пробанда

ХС-ЛНП (ммоль/ л)		
-------------------------	---	---

СГХС вероятна
СГХС сомнительна
СГХС маловероятна