

Contents

Guidelines

Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia

M. V. Ezhov, S. S. Bazhan, A. I. Ershova, A. N. Meshkov, A. A. Sokolov, V. V. Kukharchuk, V. S. Gurevich, M. I. Voevoda, I. V. Sergienko, E. V. Shakhtshneider, S. N. Pokrovsky, G. A. Kononov, I. V. Leontyeva, V. O. Konstantinov, M. Yu. Shcherbakova, I. N. Zakharova, T. V. Balakhonova, A. E. Filippov, N. M. Akhmedzhanov, O. Yu. Aleksandrova 5

Instructions for authors 44

Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии

М. В. Ежов¹, С. С. Бажан², А. И. Ершова³, А. Н. Мешков³, А. А. Соколов⁴, В. В. Кухарчук¹, В. С. Гуревич^{5,6}, М. И. Воевода², И. В. Сергиенко¹, Е. В. Шахтшнейдер², С. Н. Покровский¹, Г. А. Коновалов⁷, И. В. Леонтьева⁸, В. О. Константинов⁶, М. Ю. Шчербакова⁹, И. Н. Захарова¹⁰, Т. В. Балахонова¹, А. Е. Филиппов⁵, Н. М. Ахмеджанов³, О. Ю. Александрова¹¹, Б. М. Липовецкий¹²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

² НИИ терапии и профилактической медицины филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ, г. Москва

⁴ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург

⁵ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

⁶ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

⁷ Центр диагностики и инновационных медицинских технологий «КДЦ «Медси» на Белорусской», г. Москва

⁸ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

⁹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

¹⁰ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Москва

¹¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

¹² Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН, г. Санкт-Петербург

Абстракт

Данные клинические рекомендации представляют все современные аспекты этиологии, диагностики, лечения семейной гиперхолестеринемии как у взрослых, так и у детей. Рекомендации подготовлены для размещения в соответствующем рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России в сети Интернет по адресу <http://cr.rosminzdrav.ru/>.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, холестерин липопротеидов низкой плотности, ксантомы.

Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia

M. V. Ezhov¹, S. S. Bazhan², A. I. Ershova³, A. N. Meshkov³, A. A. Sokolov⁴, V. V. Kukharchuk¹, V. S. Gurevich^{5,6}, M. I. Voevoda², I. V. Sergienko¹, E. V. Shakhtshneider², S. N. Pokrovsky¹, G. A. Kononov⁷, I. V. Leontyeva⁸, V. O. Konstantinov⁶, M. Yu. Shcherbakova⁹, I. N. Zakharova¹⁰, T. V. Balakhonova¹, A. E. Filippov⁵, N. M. Akhmedzhanov³, O. Yu. Aleksandrova¹¹, B. M. Lipovetsky¹²

¹ Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Cardiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³ Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ Military Medical Academy n. a. S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “St. Petersburg State University”, St. Petersburg, Russia

⁶ North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

⁷ Center for Diagnostics and Innovative Medical Technologies of the CDC “Meds” in Belorusskaya, Moscow, Russia

⁸ SBEI of HE “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁹ FSAEI of HE “Peoples' Friendship University of Russia”, Moscow, Russia

¹⁰ FGBOU DPO “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education” Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

¹¹ Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirsky, Russia

¹² Institute of Human Brain n.a. N.P. Bekhtereva of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

Abstract

These guidelines represent all current aspects of etiology diagnosis, and treatment of the clinical and statistical group of familial hypercholesterolemia in both adults and children in accordance with the requirements of the Ministry of Health of Russia.

Keywords: *familial hypercholesterolemia, atherosclerosis, coronary heart disease, low density lipoprotein cholesterol, xanthomas.*

Список сокращений:

АГ	– артериальная гипертензия	ТГ	– триглицериды
апоВ	– аполипопротеин В	ТИА	– транзиторная ишемическая атака
АСБ	– атеросклеротическая бляшка	ХС-ЛВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
геСГХС	– гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия	ХС-ЛНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
гоСГХС	– гомозиготная семейная гиперхолестеринемия	ЭКГ	– электрокардиограмма
ГХС	– гиперхолестеринемия	ЭхоКГ	– эхокардиография
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	АРОВ	– ген аполипопротеина В
ИМ	– инфаркт миокарда	DLCN	– Dutch Lipid Clinic Network
КАГ	– коронароангиография	НОА	– Национальное общество по изучению атеросклероза
Лп(а)	– липопротеид(а)	РКО	– Российское кардиологическое общество
ЛНП-рецептор	– рецептор липопротеидов низкой плотности	EAS	– European atherosclerosis society (Европейское общество атеросклероза)
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография	ESC	– European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)
ОХС	– общий холестерин	LDLR	– ген рецептора липопротеидов низкой плотности
СГХС	– семейная гиперхолестеринемия	PCSK9	– пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9
СД	– сахарный диабет		
СС	– сердечно-сосудистый		
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания		

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) 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 (АРОВ), кодирующего апоБ-лок 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 АРОВ обеспечивают от 5 до 10% случаев СГХС [9]. Выявлено несколько патогенных мутаций гена АРОВ [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 АРОВ [18].

Третий ген, мутации в котором способны приводить к развитию СГХС, – это ген PCSK9, кодирующий пропротеинконвертазу субтилизин/кексин типа 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 печеночной 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

варьируют от относительно умеренных до очень высоких [16].

Мутации в генах LDLRAP1, ABCG5, ABCG8, СYP7A1 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 метаанализу 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 МКБ 10

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:

- определенную СГХС;
- вероятную СГХС;
- возможную СГХС.

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

- определенную СГХС;
- вероятную 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]. Патогномичным признаком 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

Наиболее целесообразным подходом к выявлению новых случаев СГХС является проведение целевого скрининга, направленного на диагностику данного заболевания среди следующих категорий лиц:

- с индивидуальным и/или семейным анамнезом ГХС (ОХС >7,5 ммоль/л или ХС-ЛНП >4,9 ммоль/л у взрослых или ОХС >6,7 ммоль/л или ХС-ЛНП >3,5 ммоль/л у детей);
- с индивидуальным анамнезом раннего (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) развития ССЗ атеросклеротического генеза;
- с кожными/сухожильными ксантомами или периорбитальными ксантелазмами [1, 27, 51].

Сама диагностика СГХС основывается на применении критериев, разработанных для взрослых и детей с геСГХС и для пациентов с гоСГХС (см. ниже). Необходимая информация для применения данных критериев должна быть получена в ходе диагностического обследования согласно пп. 2.1–2.4. Сами критерии и методология работы с ними приведены в Приложениях Г1, Г3 – Г5.

• Рекомендуется проведение обследования, направленного на исключение причин вторичных гиперлипидемий, у всех лиц с подозрением на СГХС [1, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: в Приложении Г6 приведены основные заболевания/состояния, а также лекарственные препараты, которые могут обуславливать развитие вторичных гиперлипидемий. При этом наличие у пациента этих факторов не исключает диагноза «СГХС». Возможно сочетание СГХС и вторичных нарушений липидного обмена.

Установление диагноза «геСГХС»

• Рекомендуется для установления диагноза «геСГХС» у взрослых пациентов старше 17 лет использовать диагностические критерии Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) (см. Приложение Г1) [1, 27, 28, 29].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: для определения 95-го перцентиля уровня ЛНП в зависимости от пола и возраста следует использовать значения, приведенные в Приложении Г2 (Популяционные показатели ХС-ЛНП в зависимости от пола и возраста, по данным исследования ЭССЕ-РФ) [52].

• Рекомендуется использовать критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry) для установления диагноза «геСГХС» у взрослых пациентов только в случаях отсутствия возможности определения ХС-ЛНП (см. Приложение Г3) [1, 27, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется для установления диагноза «геСГХС» у детей и подростков в возрасте до 16 лет использовать критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry, см. Приложение Г3) и/или модифицированные критерии экспертов Европейского общества по атеросклерозу (EAS, 2015, см. Приложение Г4), которые могут быть использованы у детей и подростков до 19 лет [1, 29, 30, 51].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Установление диагноза «гоСГХС»

• Рекомендуется использовать критерии, предложенные экспертами Европейского общества по атеросклерозу (EAS, 2014, см. Приложение Г5), для установления диагноза «гоСГХС» у всех пациентов [31].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

2.1. Жалобы и анамнез

• Рекомендуется во время сбора жалоб и анамнеза у всех лиц с подозрением на СГХС выявить наличие у них ССЗ атеросклеротического генеза (см. главу «Термины и определения») [1, 27, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: основным осложнением СГХС является развитие атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний. Поэтому при расспросе необходимо оценить наличие жалоб, характерных для ИБС, атеросклероза артерий головного мозга и периферических артерий. Стоит отметить, что лица с СГХС на доклинической стадии заболевания могут и не предъявлять никаких жалоб. При наличии в анамнезе пациента ССЗ атеросклеротического генеза важно установить возраст постановки диагноза. Для СГХС характерно раннее (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) развитие ССЗ атеросклеротического генеза.

• Рекомендуется во время сбора анамнеза уточнить наличие атеросклеротических изменений коронарных, сонных и периферических артерий по результатам проводившихся ранее исследований [1, 27, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: для СГХС характерно раннее (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) появление атеросклеротического поражения коронарных, сонных и периферических артерий.

• Рекомендуется во время сбора анамнеза выяснить дату и результаты первого в течение жизни определения ОХС и/или ХС-ЛНП, а также наиболее высокие из зарегистрированных значений этих параметров [30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: при СГХС уровень ОХС и/или ХС-ЛНП будет стабильно повышен, начиная с детского возраста, в течение всей жизни. Кроме того, нужно уточнить факт приема и дозировку гиполипидемических препаратов на момент каждого определения липидов крови.

• Рекомендуется во время сбора анамнеза расспросить о наличии раннего (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) начала ССЗ атеросклеротического генеза у родственников пациента как минимум первой степени родства (отец, мать, родные братья и сестры) [1, 27, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется во время сбора анамнеза расспросить о наличии высоких значений ОХС (у взрослых >7,5 ммоль/л, у детей >6,5 ммоль/л) и/или ХС-ЛНП (у взрослых >5 ммоль/л, у детей >3,5 ммоль/л) у родственников пациента как минимум первой степени родства (отец, мать, дети, родные братья и сестры) [1, 27, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: особенно важны данные семейного анамнеза при обследовании детей и подростков с подозрением на СГХС, так как у них, кроме повышенного уровня ХС-ЛНП, зачастую, особенно в случае геСГХС, не удается выявить других фенотипических проявлений ГХС: ксантом, липоидной дуги роговицы, атеросклеротических изменений в артериях.

2.2. Физикальное обследование

• Рекомендуется провести осмотр и пальпацию следующих сухожилий: ахилловых, разгибателей пальцев рук, трицепсов и коленных суставов с целью диагностики наличия сухожильных ксантом [1, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: выявление сухожильных ксантом является патогномичным признаком СГХС, однако отсутствие ксантом не исключает диагноза «СГХС».

• Рекомендуется провести осмотр кожных покровов с целью диагностики наличия туберозных ксантом на коже [1, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: наличие кожных туберозных ксантом в молодом возрасте характерно в большей степени для гоСГХС. Однако их отсутствие не исключает диагноза «СГХС». Кожные ксантелазмы не являются патогномичным признаком СГХС.

• Рекомендуется провести осмотр роговицы обоих глаз с целью диагностики липоидной дуги роговицы [1, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: наличие липоидной дуги роговицы является патогномичным признаком СГХС только в случае ее обнаружения в возрасте до 45 лет.

2.3. Лабораторная диагностика

• Рекомендуется определять уровень ХС-ЛНП всем лицам с подозрением на СГХС [1, 29, 30, 80, 83, 86].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: определение уровня ХС-ЛНП должно проводиться исходно всем пациентам с гиперхолестеринемией. Если уровень триглицеридов $\leq 4,5$ ммоль/л, то расчет ХС-ЛНП можно проводить по формуле Фридвальда (см. ниже). Эффективность гиполипидемической терапии в плане снижения СС рисков также напрямую связана с снижением уровня ХС-ЛНП. Каждый 1 ммоль/л снижения ХС-ЛНП ассоциируется с уменьшением относительного риска развития ИБС на 20%, поэтому необходима оценка динамики этого показателя на фоне лечения [80, 83, 86].

Уровень ХС-ЛНП $>4,9$ ммоль/л у пациентов старше 16 лет или $>3,5$ ммоль/л у детей и подростков до 15 лет является основным фенотипическим признаком СГХС.

У детей с уровнем ХС-ЛНП более 11 ммоль/л требуется проводить диагностику гоСГХС. Измерять уровень холестерина у детей следует начиная с двухлетнего возраста, если у родителей имеется СГХС, ксантома или раннее начало ИБС. В таких семьях все лица должны быть обследованы для исключения СГХС как можно раньше [30].

• Рекомендуется проводить прямое определение уровня ХС-ЛНП в случае, когда его нельзя рассчитать по формуле Фридвальда [28].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: при уровне триглицеридов $>4,5$ ммоль/л данная формула дает некорректные результаты, поэтому в этом случае применять формулу Фридвальда нельзя и необходимо проводить прямое биохимическое определение уровня ХС-ЛНП.

• Рекомендуется в случае выявления повышения ХС-ЛНП $>4,9$ ммоль/л у пациентов старше 16 лет или $>3,5$ ммоль/л у детей и подростков до 15 лет проводить его повторное измерение не позднее чем через 3 месяца с целью исключения влияния индивидуальной и лабораторной вариабельности на данный показатель [1, 28, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется определять уровень ОХС всем лицам с подозрением на СГХС с целью расчета уровня ХС-ЛНП по формуле Фридвальда и для постановки диагноза «геСГХС» по критериям Саймона Брума в случае невозможности определения ХС-ЛНП [1, 28].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: формула Фридвальда позволяет, зная значения ОХС, ХС-ЛВП и триглицеридов, рассчитать концентрацию ХС-ЛНП:

Концентрация ХС-ЛНП (ммоль/л) = $OXC - (XС-ЛВП + ТГ / 2,2)$.

Если концентрация ОХС, ХС-ЛВП и триглицеридов выражена в мг/дл, то данная формула имеет следующий вид:

Концентрация ХС-ЛНП (мг/дл) = $OXC - (XС-ЛВП + ТГ / 5)$.

• Рекомендуется определять уровень ХС-ЛВП всем лицам с подозрением на СГХС с целью расчета уровня ХС-ЛНП по формуле Фридвальда [1, 28].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется определять уровень триглицеридов всем лицам с подозрением на СГХС с целью расчета уровня ХС-ЛНП по формуле Фридвальда и исключения наличия сопутствующей гипертриглицеридемии [1, 28].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется с целью подтверждения диагноза «гоСГХС» проведение молекулярно-генетического исследования, направленного на выявление патогенных или вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, ABCG5, ABCG8, CYP7A1 [30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется с целью подтверждения диагноза «геСГХС» проведение молекулярно-генетического исследования, направленного на патогенные или вероятно патогенные варианты нуклеотидной последовательности в генах LDLR, APOB, PCSK9, у лиц с суммой баллов 6 и более согласно клиническим критериям DLCN или при постановке диагноза «геСГХС» согласно критериям Саймона Брума [30, 175, 176].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: постановка диагноза «геСГХС» возможна без выполнения молекулярно-генетического исследования по клиническим критериям, однако выявление конкретной генной мутации существенно облегчает постановку диагноза «СГХС» и последующее проведение каскадного скрининга, уточняет риск развития ССЗ, а также может быть полезным при планировании семьи. Кроме того, выявление мутации нередко увеличивает приверженность пациента к терапии. Согласно рандомизированному исследованию, генетическое подтверждение диагноза «СГХС» усиливает веру в эффективность медикаментозного снижения уровня холестерина [45].

2.4. Инструментальная диагностика

• Рекомендуется всем взрослым пациентам 30 лет и старше с подозрением на СГХС, не

имеющим диагноза «ИБС», проводить оценку предтестовой (априорной) вероятности ИБС с решением вопроса о необходимости и выборе метода дальнейшей диагностики ИБС, с последующей стратификацией риска СС осложнений и выбором тактики лечения согласно действующим клиническим рекомендациям «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (КР155) [1, 33, 120, 130].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется у пациентов младше 30 лет с подозрением на СГХС, не имеющих диагноза «ИБС», решение вопроса о необходимости диагностики ИБС проводить с учетом клинической картины пациента, данных ЭКГ, снятой в покое, мнения врача-кардиолога, применимости и доступности имеющихся методов диагностики ИБС [33].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: раннее развитие ИБС является одним из критериев постановки диагноза «геСГХС» по клиническим критериям.

• Рекомендуется проводить диагностику наличия атеросклеротического поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей у взрослых лиц с подозрением на СГХС при помощи УЗИ во всех случаях, когда такое обследование не проводилось ранее в течение последних 12 месяцев [1, 28, 50, 51, 149, 151].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: оценка наличия атеросклероза сонных артерий и артерий нижних конечностей у взрослых необходима как для постановки диагноза «СГХС» согласно диагностическим критериям, так и для стратификации риска СС осложнений и определения тактики лечения.

2.5. Каскадный скрининг

• Рекомендуется с целью исключения/подтверждения заболевания СГХС обследовать родственников первой, второй и, если возможно, третьей степени родства пациента с установленным диагнозом «СГХС» (каскадный скрининг) [1, 29, 30, 55].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: каскадный скрининг – поэтапная идентификация пациентов с СГХС среди членов семьи пробанда (первого лица в семье с установленным диагнозом «геСГХС»), т. е. первого лица в семье, у которого выставлен диагноз «СГХС». По мере выявления новых пациентов с СГХС их родственники также обследуются. Каскадный скрининг – наиболее целесообразный способ диагностики ранее не диагностированной СГХС так как он позволяет выявить пациентов с СГХС в том числе на доклинической стадии. Это помогает проводить профилактические мероприятия, включающие изменение образа жизни, кор-

рекцию факторов риска ССЗ и адекватную лекарственную терапию, снижающую уровень холестерина в крови и предотвращающую развитие сердечно-сосудистых осложнений. Родственники **первой степени родства:** родители (мать, отец) и дети (сын, дочь), брат и сестра; **второй:** бабушка, дедушка и внуки, внучки, дядя, тетя и племянники, племянницы; **третьей:** прадед, прабабушка и правнуки, двоюродные брат и сестра.

• Рекомендуется разъяснять пациенту важность проведения каскадного скрининга и приглашения его родственников на обследование, поскольку раннее выявление среди них новых случаев СГХС позволит как можно раньше начать профилактические мероприятия и лекарственную терапию, направленные на предотвращение развития сердечно-сосудистых осложнений [29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется в случае если у пробанда было проведено молекулярно-генетическое обследование и выявлен патогенный или вероятно патогенный вариант нуклеотидной последовательности генов LDLR, APOB, PCSK9, проведение генетического каскадного скрининга у родственников пробанда с целью определения у них наличия или отсутствия данного генетического варианта [1, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется при подтверждении наличия патогенных или вероятно патогенных вариантов у родственника поставить ему диагноз «СГХС», даже если уровень ХС-ЛНП у него ниже диагностических значений, характерных для данного заболевания [30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется при отсутствии данных молекулярно-генетического обследования пробанда проводить фенотипический каскадный скрининг среди его родственников, основанный на применении критериев диагностики СГХС у родственников пробанда (см. Приложение Г7) [1, 18, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: учитывая более высокую вероятность наличия СГХС у родственников пробанда (вероятность 50% для родственников 1-й степени родства и 25% для 2-й степени) по сравнению с общепопуляционной (ориентировочно 1/200), применение отдельных критериев для родственников повышает чувствительность при достаточной специфичности по сравнению с критериями, применяемыми у пробанда. Высокая чувствительность (93%) и специфичность (82%) этих критериев в диагностике СГХС были продемонстрированы и для российской популяции [53].

• Рекомендуется отслеживать долю обследованных родственников пробанда в рамках каскадного тестирования. Если остаются необследованные

родственники, необходимо обсудить возможности их обследования с пробандом или его законным представителем (если пробанд младше 18 лет) [30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

2.6. Оценка сердечно-сосудистого риска

- Не рекомендуется применять общераспространенные шкалы для оценки СС риска (Фремингемская шкала, шкала SCORE) у пациентов с СГХС [126].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

- Рекомендуется всех лиц с СГХС без ССЗ атеросклеротического генеза относить к категории лиц высокого СС риска, при наличии ССЗ – к категории очень высокого СС риска [28, 127].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

- Рекомендуется для уточнения индивидуального СС риска и его дальнейшей модификации оценивать у каждого пациента с СГХС наличие таких факторов риска атеросклероза, как АГ, курение, СД, повышенный уровень ТГ (>1,7 ммоль/л), низкий уровень ХС-ЛВП (<1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин) [20, 47, 128].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

- Рекомендуется для уточнения индивидуального СС риска и его дальнейшей модификации оценивать у каждого пациента с СГХС уровень липопротеида(а) (патологически значимым следует рассматривать повышение уровня липопротеида(а) >50 мг/дл) [20, 128].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств С).

- Рекомендуется всем пациентам, включая детей, с гоСГХС после постановки диагноза проведение коронароангиографии или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий с контрастированием для оценки степени атеросклеротического поражения коронарных артерий [1, 33].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

3. Лечение

- Рекомендуется направлять лиц с выявленной СГХС в центры, специализирующиеся на лечении нарушений липидного обмена, с целью подтверждения диагноза, определения тактики лечения, проведения каскадного скрининга и диспансерно-динамического наблюдения [29, 32].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

3.1. Немедикаментозное лечение (все пациенты)

- Рекомендуется всем пациентам с СГХС вне зависимости от их возраста в обязательном порядке проводить консультирование по вопросам диеты, физической активности, образа жизни [1, 29, 30, 118, 119].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

- Рекомендуется давать рекомендации по здоровому питанию и физической активности пациенту с СГХС при каждом визите к врачу [30, 118, 119].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: пациенты с СГХС могут испытывать чувство вины или стыда, если они нарушают диетические рекомендации или если получен анализ с ненадлежащим уровнем холестерина. Нравоучительный подход при консультировании по вопросам коррекции образа жизни и диеты может усилить вышеуказанные чувства у пациентов, что необходимо учитывать при консультировании пациентов [41].

3.1.1. Диета

- Рекомендуется всем пациентам с СГХС с целью снижения уровня ОХС и ХС-ЛНП и риска развития ССЗ соблюдение диеты с ограничением потребления насыщенных жиров (<7% от потребляемых кал/день) и трансжиров (<1% кал/день) за счет введения в рацион моно- (орехи, нерафинированное оливковое масло) и полиненасыщенных (рыба, льняное масло) жирных кислот в количестве, обеспечивающем до 30% суточного калоража [63, 64, 65].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств В).

- Рекомендуется всем пациентам с СГХС с целью снижения уровня ОХС и ХС-ЛНП ограничить потребление холестерина до 200 мг/день [1, 29, 66].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

- Рекомендуется всем пациентам с СГХС с целью снижения уровня ОХС и ХС-ЛНП регулярное потребление пищи, богатой растительной клетчаткой (по крайней мере 5 порций овощей и фруктов в день) [67, 68].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств А).

- Рекомендуется всем пациентам с СГХС с целью снижения уровня ОХС и ХС-ЛНП регулярное потребление пищевых продуктов, обогащенных станолами и стеролами [69, 70].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств А).

- Рекомендуется консультирование родителей пациента с СГХС врачом-диетологом по вопросам

здорового питания ребенка, начиная с возраста 2 лет. Диетические рекомендации аналогичны рекомендациям для взрослых с СГХС, однако необходимо соблюдать особую осторожность, чтобы избежать недостатка калорий (если вес нормальный) и контролировать кривую роста [20, 129].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

3.1.2. Физическая активность

- Рекомендуется всем пациентам с СГХС с целью снижения уровня ОХС, ХС-ЛНП, триглицеридов и повышения ХС-ЛВП аэробная физическая активность умеренной интенсивности (или выше, по согласованию с врачом) по меньшей мере 30 минут в день в течение не менее чем 5 дней в неделю. Лиц, которые по состоянию здоровья не могут выполнять умеренно интенсивную физическую нагрузку, необходимо мотивировать к выполнению максимально переносимой для них физической активности [71, 72, 73].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств А).

- Рекомендуется при выборе физической активности отдавать предпочтение той, которая была бы максимально доступна для пациента в ежедневном режиме, к примеру, быстрая ходьба, подъем по лестнице, езда на велосипеде [30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

3.1.3. Отказ от курения

- Рекомендуется доводить до сведения всех курящих пациентов с установленным диагнозом «СГХС» информацию о необходимости полного отказа от курения, поскольку они уже имеют высокий риск развития СС осложнений [74, 75, 76].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств А).

- Рекомендуется доводить до сведения всех некурящих пациентов с установленным диагнозом «СГХС», в том числе подростков, информацию о необходимости избегать как активного, так и пассивного курения, поскольку они уже имеют высокий риск развития СС осложнений [77, 78].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств А).

- Рекомендуется с целью повышения эффективности отказа от курения активно применять фармакологические подходы [79].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств В).

3.2. Медикаментозное лечение взрослых пациентов

3.2.1 Общие положения для гетеро- и гомозиготной СГХС

- Рекомендуется информировать пациентов с СГХС о необходимости гиполипидемической терапии в течение всей жизни с целью профилактики развития СС осложнений [80, 81, 84].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств В).

- Рекомендованный целевой уровень ХС-ЛНП для взрослых пациентов с СГХС, имеющих хотя бы одно ССЗ атеросклеротического генеза, составляет менее 1,5 ммоль/л [82, 83, 87].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств В).

- Рекомендованный целевой уровень ХС-ЛНП для взрослых пациентов с СГХС, не имеющих в анамнезе ССЗ атеросклеротического генеза, составляет менее 2,5 ммоль/л [84, 86].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств В).

- Рекомендуется всем взрослым пациентам с установленным диагнозом «СГХС» назначить терапию статинами в высокоинтенсивном режиме с целью достижения целевого уровня ХС-ЛНП [83, 85].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств В).

Комментарии: высокоинтенсивная терапия статинами подразумевает назначение аторвастатина** в дозе 40–80 мг/сут или розувастатина** 20–40 мг/сут.

- Рекомендуется у взрослых лиц с СГХС стремиться к назначению максимально рекомендованных (согласно инструкции по применению) или максимально переносимых доз статинов [83, 85].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств В).

3.2.2. Дополнение к лечению взрослых лиц с геСГХС

- Рекомендуется назначить эзетимиб** 10 мг/сут и/или ингибитор PCSK9 взрослым пациентам с СГХС в случае, если назначение статинов противопоказано или имеется доказанная непереносимость статинов [179, 180, 181, 182, 183].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств В).

Комментарии: определение непереносимости статинов (выполнение всех перечисленных условий [184]):

1. Непереносимость как минимум двух статинов, один из которых в минимальной стартовой дозе, второй – в любой дозе.
2. Непереносимость выражается в развитии подтвержденных непереносимых побочных эффек-

тов, ассоциированных с приемом статинов, или значимом отклонении лабораторных показателей.

3. Исчезновение или уменьшение проявлений побочных эффектов на фоне уменьшения дозы статина или прекращения его приема.

4. Развитие побочных эффектов не должно быть обусловлено лекарственными взаимодействиями или другими состояниями, повышающими риск непереносимости статинов.

• Рекомендуется назначить эзетимиб** 10 мг/сут и/или ингибитор PCSK9 в комбинации со статинами взрослым пациентам с СГХС в случае, если на фоне приема максимально рекомендованных (согласно инструкции по применению) или максимально переносимых пациентом доз статинов уровень ХС-ЛНП остается выше 2,5 ммоль/л при отсутствии или выше 1,5 ммоль/л при наличии ССЗ атеросклеротического генеза [88, 91, 92, 93, 94, 95].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств В).

Комментарии: выбор между эзетимибом 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%. Ингибиторы PCSK9: эволокумаб** 140 мг п/к 1 раз в 2 недели или алирокумаб** 75–150 мг п/к 1 раз в 2 недели. Данная схема обоснована к применению также в амбулаторных условиях, условиях стационара, дневного стационара (включая пациентов, нуждающихся в применении метода афереза. См. ниже раздел 3.5).

3.2.3. Дополнение к лечению взрослых лиц с гоСГХС

• Рекомендуется назначить эзетимиб** 10 мг/сут и/или эволокумаб** 420 мг п/к 1 раз в месяц пациентам с гоСГХС ≥12 лет, не получающим ЛП аферез, дополнительно к максимально подобранной терапии статинами в случае, если на фоне их приема уровень ХС-ЛНП остается выше 2,5 ммоль/л при отсутствии или выше 1,5 ммоль/л при наличии ССЗ атеросклеротического генеза [96, 115].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств В).

Комментарии: в настоящий момент среди ингибиторов PCSK9 только эволокумаб имеет показание для лечения гоСГХС с 12 лет.

• Рекомендуется назначить эзетимиб** 10 мг/сут и/или эволокумаб** 420 мг п/к 2 раза в месяц в соответствии с графиком ЛП афереза пациентам с гоСГХС, получающим ЛП аферез, дополнительно к максимально подобранной терапии статинами в случае, если на фоне ее приема уровень ХС-ЛНП остается выше 2,5 ммоль/л при отсутствии или выше 1,5 ммоль/л при наличии ССЗ атеросклеротического генеза [96, 177].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств В).

Комментарии: более подробно показания для проведения ЛП афереза приведены в соответствующем разделе данных рекомендаций.

3.3. Медикаментозное лечение пациентов детского возраста

3.3.1. Общие положения для гетеро- и гомозиготной СГХС

• Рекомендованный целевой уровень ХС-ЛНП у мальчиков и девочек с СГХС в возрасте до 10 лет составляет <4,0 ммоль/л [1, 29, 30, 97, 98].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендованный целевой уровень ХС-ЛНП у мальчиков и девочек с СГХС в возрасте старше 10 лет составляет <3,5 ммоль/л [1, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендованный целевой уровень ХС-ЛНП у детей с СГХС при наличии ССЗ атеросклеротического генеза составляет <1,8 ммоль/л [31].

Уровень убедительности рекомендаций IIb (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется в качестве препаратов первой линии для лечения СГХС у детей назначать статины, одобренные для клинического применения в детском возрасте [99–107].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств В).

Комментарии: в настоящий момент в РФ для лечения гиперхолестеринемии у детей с гоСГХС зарегистрированы аторвастатин с 10 лет, симвастатин с 10 лет и флувастатин с 9 лет. Однако в дальнейшем другие статины могут получить показания для назначения в детском возрасте. Так, в США и ЕС для лечения детей с СГХС с 10 лет одобрены симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин. Кроме того, правастатин одобрен в США с 8 лет, а розувастатин – в ЕС с 6 лет [51].

• Рекомендуется назначить эзетимиб** 10 мг/сут в комбинации со статинами детям с СГХС, если на фоне приема максимально рекомендованных (согласно инструкции по применению) или максимально переносимых пациентом доз статинов не удается достичь обозначенных выше целевых уровней ХС-ЛНП [1, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: в настоящий момент в РФ эзетимиб** 10 мг/сут зарегистрирован для лечения гиперхолестеринемии у детей с гоСГХС с 10 лет.

• Рекомендуется назначить эзетимиб** 10 мг/сут в виде монотерапии детям с 10 лет с СГХС в случае, если назначение статинов противопоказано или имеется доказанная непереносимость статинов [30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется информировать детей с установленным диагнозом «СГХС» и их родителей о необходимости гипополипидемической терапии в течение всей жизни с целью профилактики развития СС осложнений [30, 84, 99].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется проводить регулярный мониторинг развития ребенка с СГХС с участием врача-педиатра и врача – детского кардиолога [1].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

3.3.2. Дополнение к лечению детей с гоСГХС

• Рекомендуется инициировать терапию статинами, начиная с низких доз, как у мальчиков, так и у девочек с установленным диагнозом «гоСГХС» с возраста 8 лет и старше в случае, если на фоне коррекции диеты и уровня физической активности ХС-ЛНП остается выше указанных целевых значений как минимум при двух последовательных измерениях [1, 29, 100].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

3.3.3. Дополнение к лечению детей с гоСГХС

• Рекомендуется наблюдение детей с гоСГХС в центрах, специализирующихся на лечении нарушений липидного обмена, так как дети с гоСГХС относятся к группе очень высокого риска развития ранних (до 20 лет), в том числе фатальных, СС осложнений [29, 32].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется начать гипополипидемическую терапию детей с гоСГХС как можно раньше после постановки диагноза [29, 109].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется назначить максимально переносимую терапию статинами в сочетании с эзетимибом** 10 мг/сут с целью дополнительного снижения ХС-ЛНП [29, 109–115].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств В).

• Рекомендуется у детей с гоСГХС в возрасте ≥12 лет в случае недостижения целевого уровня ХС-ЛНП добавить к комплексной медикаментозной терапии эволокумаб** 420 мг п/к 1 раз в месяц при отсутствии или эволокумаб** 420 мг п/к 2 раза в месяц при наличии сопутствующего ЛП афереза [96, 177].

Уровень убедительности рекомендаций IIb (уровень достоверности доказательств В).

Комментарий: в настоящий момент среди ингибиторов PCSK9 только эволокумаб имеет показание для лечения гоСГХС с 12 лет.

3.4. Аферез липопротеидов

Аферез липопротеидов (ЛП аферез) – группа селективных методов экстракорпоральной гемокоррекции, обеспечивающих селективное и эффективное удаление из крови холестерина и атерогенных липопротеидов.

Существует 6 методов ЛП афереза, использующих различные свойства атерогенных липопротеидов для их удаления и базирующихся на разных технологиях: каскадная плазмофильтрация, липидная фильтрация, гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов, аффинная плазма- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция липопротеидов.

В основе удаления липопротеидов при каскадной и липидной фильтрации лежит их размер, при гепарин-индуцированной преципитации липопротеидов – способность липопротеидов к осаждению в присутствии гепарина при достижении рН плазмы уровня 5,2, при аффинной и иммунной сорбции – физико-химические и биохимические свойства апобелков, входящих в состав липопротеидов.

Выбор предпочтительного метода ЛП афереза определяется особенностями конкретного пациента и возможностями лечебного учреждения. ЛП аферез является «золотым стандартом» лечения гомозиготной СГХС.

• Рекомендуется проведение ЛП афереза пациентам с диагнозом «гоСГХС», начиная с 7 лет, регулярно длительно с периодичностью 1 раз в 1–2 недели в случае, если не удается добиться целевого уровня ХС-ЛНП (целевой уровень для пациентов с гоСГХС без ССЗ атеросклеротического генеза составляет менее 2,5 ммоль/л, при наличии ССЗ атеросклеротического генеза – менее 1,5 ммоль/л) [54, 154–158].

Уровень убедительности рекомендаций GPP (сложившаяся клиническая практика).

• Рекомендуется проведение ЛП афереза лицам с гоСГХС при наличии у них ССЗ, обусловленных атеросклерозом, при недостаточной эффективности и/или непереносимости максимально возможной медикаментозной липидснижающей терапии в сочетании с диетой. Лечение должно осуществляться программно длительно с периодичностью 1 раз в 2–4 недели [54, 154, 157, 159–164].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств А).

Комментарии: под недостаточной эффективностью медикаментозной липидснижающей терапии понимают случаи:

– когда у пациентов с ССЗ, обусловленными атеросклерозом, уровень ХС-ЛНП остается выше 4,1 ммоль/л после 6 месяцев максимально

возможной медикаментозной липидснижающей терапии в сочетании с диетой;

– когда существуют объективные доказательства прогрессирования атеросклероза даже несмотря на достижение более низких уровней ХС-ЛНП, а также имеют место рестенозы после реваскуляризирующих операций на сосудах противопоказаны или невозможны.

• ЛП аферез рекомендуется взрослым пациентам с ССЗ, обусловленными атеросклерозом, при геСГХС в сочетании с высоким уровнем липопротеида(а) [Лп(а)] >60 мг/дл в случае, если не удается добиться уровня Лп(а) <60 мг/дл. Лечение должно осуществляться программно длительно с периодичностью 1 раз в 2 недели [157, 165–170].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств В).

• ЛП аферез рекомендован при геСГХС при отмене медикаментозной липидснижающей терапии в связи с беременностью при высоком риске СС осложнений [54, 171–174].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

3.5. Особенности лечения женщин репродуктивного возраста

• Рекомендуется информировать женщину, больную СГХС, что наличие заболевания СГХС само по себе не является противопоказанием для беременности или грудного вскармливания [30, 133].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: женщины с СГХС, которые планируют беременность или беременны, должны пройти экспертное обследование как у гинеколога, так и у кардиолога. Необходима оценка риска ишемической болезни сердца, а также исключение стеноза аорты, что особенно важно для женщин с гоСГХС. Вопросы отмены гиполипидемической терапии перед планируемой беременностью представлены в разделе «Лечение».

• Рекомендуется женщинам репродуктивного возраста с диагнозом «СГХС» пользоваться надежными методами контрацепции (комбинированные оральные контрацептивы, внутриматочные устройства, барьерные методы) на фоне приема гиполипидемической терапии [1, 29, 116].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется женщинам репродуктивного возраста с диагнозом «СГХС» отменить любую гиполипидемическую терапию не позднее чем за 3 месяца до прекращения предохранения от беременности и не возобновлять ее прием до окончания грудного вскармливания [29, 30, 116].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется в случае незапланированной беременности женщине с СГХС незамедлительно прекратить прием любых гиполипидемических средств и срочно проконсультироваться со своим лечащим врачом [1, 29, 116].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется в случае наступления беременности у женщины с геСГХС и сопутствующим ССЗ атеросклеротического генеза или с гоСГХС проведение ЛП афереза во время всего периода беременности и грудного вскармливания [29, 31, 54, 116, 117, 171–174].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: женщинам с гоСГХС, желающим забеременеть, должно быть рекомендовано тщательное обследование с последующим решением вопроса о потенциальных рисках для будущей матери и плода.

3.6. Профилактика развития атеросклероза и его осложнений

• Рекомендуется пациентам с СГХС вне зависимости от наличия или отсутствия ССЗ атеросклеротического генеза корректировать воздействие таких факторов риска атеросклероза, как АГ, курение, СД, повышенный уровень ТГ (>1,7 ммоль/л), низкий уровень ХС-ЛВП (<1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин), ожирение [20, 47, 128].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: вопросы диеты, физической активности и воздержания от курения у пациентов с СГХС подробно представлены в разделах «Немедикаментозное лечение» и «Реабилитация» данных рекомендаций.

• Рекомендуется лечение АГ и СД у пациентов с СГХС проводить в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями [29, 128].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется консультировать пациентов с СГХС и ожирением и/или инсулинорезистентностью по вопросам снижения массы тела и расширения аэробной физической активности [29, 128, 131].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется назначение ацетилсалициловой кислоты пациентам с СГХС с ССЗ атеросклеротического генеза с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений [132].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств А).

Комментарии: патогенез ССЗ атеросклеротического генеза у больных СГХС не отличается от патогенеза ССЗ атеросклеротического генеза у лиц без СГХС, в связи с чем результаты исследований, доказавших эффективность ацетилсалициловой

кислоты для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц с ССЗ атеросклеротического генеза, могут быть экстраполированы на лиц с ССЗ атеросклеротического генеза и СГХС.

4. Реабилитация

• Рекомендуется всем пациентам с установленным диагнозом «СГХС» консультирование по вопросам патогенеза заболевания, последствий наличия СГХС для пациента и его семьи (индивидуальный СС риск, наследование заболевания детьми больных СГХС и др.), методов лечения СГХС, факторов риска атеросклероза, обязательной потребности в гиполипидемической терапии как медикаментозной, так и немедикаментозной [1, 30, 118, 119].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: показано, что для достижения успеха в реализации мероприятий по реабилитации пациента с СГХС (физическая активность, здоровое питание и приверженность к лечению) ключевую роль играют социальные установки личности, а не осознание серьезности заболевания [42].

• Рекомендуется кардиореабилитация пациентам с СГХС с перенесенным сердечно-сосудистым событием (ИМ, ОНМК, операция реваскуляризации и пр.) [37].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: кардиореабилитация – это скоординированное многогранное вмешательство, направленное на оптимизацию физического, психологического и социального функционирования пациентов с ССЗ, дополнительно к стабилизации, замедлению прогрессирования и даже обратному развитию атеросклеротического процесса, и вследствие этого снижающее заболеваемость и смертность. Неотъемлемой частью реабилитации является вторичная профилактика.

Вместе они включают в себя агрессивное управление факторами риска (гиперлипидемия, АГ, избыточный вес и ожирение, СД, курение и др.), физическую реабилитацию, психологическую адаптацию к наличию хронического заболевания и контроль за надлежащим приемом кардиопротективных препаратов, улучшающих прогноз пациентов [35, 36].

• Рекомендуется реабилитационные мероприятия проводить в соответствии с действующими рекомендациями по реабилитации пациентов с соответствующей сердечно-сосудистой нозологией [121, 122].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется у пациентов с СГХС перед началом выполнения любой программы физических упражнений оценка кардиальной функции (электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), нагрузочный тест) с целью исключения

скрытой ишемии миокарда, аортального стеноза [20, 29, 120, 130].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется пациентам с СГХС психосоциальное консультирование психолога или врача-психотерапевта [31, 38, 39, 40, 46].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: постановка диагноза «СГХС» может повлиять на психосоциальное состояние и качество жизни человека, в связи с чем психологическая поддержка пациентов с СГХС должна быть частью рутинной помощи пациентам с СГХС [31]. Особенно это относится к пациентам с гоСГХС, с тяжелым течением геСГХС, пациентам, получающим лечение терапевтическим аферезом.

Пациенты с СГХС, получающие регулярное лечение аферезом, сообщают, что их болезнь повлияла на их семейную и социальную жизнь, в частности, болезнь ограничила их в получении полноценного образования, в выборе профессии. Они чувствуют себя отличными от других, «нормальных» людей, а некоторые стыдятся своей болезни и пытаются скрыть ее.

Проблемы эстетического характера, неопределенность относительно дальнейшего развития заболевания провоцируют эмоциональную изоляцию и усугубляют психологические проблемы пациентов с тяжелым течением СГХС [38].

Пациенты с геСГХС, не страдающие какими-либо другими заболеваниями, обычно считают себя здоровыми людьми, однако в ряде случаев могут испытывать проблемы, связанные с регулярным приемом препаратов, и чувство вины, когда они не соблюдают рекомендации по лечению [39], при этом, согласно рандомизированному исследованию, уровень тревожности и депрессии у них не отличается от лиц без СГХС [46]. Подавляющее число пациентов с СГХС предпочитают знать о своем диагнозе [39, 40].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1. Раннее выявление пациентов с СГХС

• Рекомендуется проведение мероприятий, направленных на раннее выявление СГХС:

– активный скрининг взрослого 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), кантомотазом и дальним 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 С).

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 С).

- 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 С).

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 С).

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 С).

Комментарии: если уровень АЛТ превышает норму, но меньше 3 верхних границ нормы, то следует продолжить 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 С).

- 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 С).

- 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 С).

- 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 С).

- 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 С).

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 С).

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 С).

- 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 С).

- 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 С).

- 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 С).

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

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

- 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 С).

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

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).**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 С).

- 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 С).

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

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

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 оказания 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	Выполнены 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
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 двух 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	Ila	C
11	Не реже 1 раза в год проведена 1 первичная и 1 повторная консультация кардиолога с проведением биохимического анализа крови на определение АЛТ и показателей липидного спектра (ОХ, ТГ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП)	I	C

№	Критерии качества первичного обследования для постановки диагноза «СГХС»	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
12	Проведено обследование на выявление наличия 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

Конфликт интересов

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

Список литературы

- Ezbov MV, Sergienko IV, Rozbkova TA, Kukbarchuk VV, Konovalov GA, Meshkov AN, Ersbov AI, Gurevich VS, Konstantinov VO, Sokolov AA, Shcherbakova MYu, Leontyeva IV, Bazhan SS, Voevoda MI, Shaposhnik II. Russian recommendations on the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2016;4:21-9. Russian (Езов МВ, Сергиенко ИВ, Рожкова ТА, Кухарчук ВВ, Коновалов ГА, Мешков АН, Ериова АИ, Гуревич ВС, Константинов ВО, Соколов АА, Щербакова МЮ, Леонтьева ИВ, Бажан СС, Воевода МИ, Шапошник ИИ. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;4:21-9).
- Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003 May;168(1):1-14.
- Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3):1-8. doi: 10.1016/j.jacl.2011.04.003.

4. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173(1):55-68.
5. Kukharchuk VV, Malyshev PP, Meshkov AN. Familial hypercholesterolemia: current aspects of diagnosis, prophylaxis and therapy. *Cardiology*. 2009;49(1):76-83. Russian (Кухарчук ВВ, Мальшеев ПП, Мешков АН. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. *Кардиология*. 2009;49(1):76-83).
6. Yuan G, Wang J, Hegele RA. Heterozygous familial hypercholesterolemia: an underrecognized cause of early cardiovascular disease. *CMAJ*. 2006;174(8):1124-9.
7. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S9-17.
8. Myant NB. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 1993;104(1-2):1-18.
9. Merino-Ibarra E, Castillo S, Mozas P, Cenarro A, Martorell E, Díaz JL, Suárez-Tembra M, Alonso R, Civeira F, Mata P, Pocivi M. Screening of APOB gene mutations in subjects with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Hum Biol*. 2005;77(5):663-73.
10. Soufi M, Sattler AM, Maerz W, Starke A, Herzum M, Maisch B, Schaefer JR. A new but frequent mutation of apoB-100-apoB His3543Tyr. *Atherosclerosis*. 2004;74(1):11.
11. Burnett JR, Hooper AJ. Common and rare gene variants affecting plasma LDL cholesterol. *Clin Biochem Rev*. 2008;29(1):11-2.
12. Mandelstam MYu, Vasiliev VB. Monogenic hypercholesterolemia: new genes, new targets for treatment. *Genetics*. 2008;44(10):1309-1316. Russian (Мандельштам МЮ, Васильев ВБ. Моногенные гиперхолестеринемии: новые гены, новые мишени для лечения. *Генетика*. 2008;44(10):1309-1316).
13. Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(6):2069-74.
14. Ouguerram K, Chetiveaux M, Zair Y, Costet P, Abifadel M, Varret M, Boileau C, Magot T, Krempf M. Apolipoprotein B100 metabolism in autosomal-dominant hypercholesterolemia related to mutations in PCSK9. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(8):1448-53.
15. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill Information Services Company. 2001:2863-2913.
16. Abifadel M, Rabus JP, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, Varret M, Boileau C. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat*. 2009;30(4):520-9.
17. Sharifi M, Futema M, Nair D, Humphries SE. Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(5):44.
18. Meshkov AI, Ershov AI, Shcherbakova NV, Rozbkova TA, Kalinina MV, Malyshev PP, Kukharchuk VV, Boytsov SA. Phenotypic features of the course of heterozygous forms of familial hypercholesterolemia in carriers of mutations of the LDLR and APOB genes. *Cardiovascular therapy and prevention* 2011;10(8):63-65. Russian (Мешков АИ, Ершова АИ, Щербакова НВ, Рожкова ТА, Калинина МВ, Мальшеев ПП, Кухарчук ВВ, Бойцов СА. Фенотипические особенности течения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у носителей мутаций генов LDLR и APOB. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(8):63-65).
19. Kukharchuk VV. Etiology and pathogenesis of atherosclerosis. *Guide to atherosclerosis and coronary heart disease*. Ed. EI Chazov, VV Kukharchuk, SA Boytsov. M: Media Medica; 2007:736. Russian (Кухарчук ВВ. Этиология и патогенез атеросклероза. *Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца*. Под ред. ЕИ Чазова, ВВ Кухарчука, СА Бойцова. М: Медиа Медика; 2007:736).
20. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averno M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenboef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
21. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Paola Lombardi M, Havekes LM, Frants RR, Kastelein JJ, Smelt AH. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2000;149(2):421-5.
22. Humphries SE, Cranston T, Allen M, Middleton-Price H, Fernandez MC, Senior V, Hawe E, Iversen A, Wray R, Crook MA, Wierzbicki AS. Mutational analysis in UK patients with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolaemia: relationship with plasma lipid traits, heart disease risk and utility in relative tracing. *J Mol Med (Berl)*. 2006;84(3):203-14.
23. Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, Storozbok MA, Efanov AY, Medvedeva IV, Indukaeva EV, Danilchenko YV, Kuzmina OK, Barbarash OL, Deev AD, Shalnova SA, Boytsov SA. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181148.
24. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet*. 1969;2(7635):1380-2.
25. Widbalm K, Dirisamer A, Lindemayr A, Kostner G. Diagnosis of families with familial hypercholesterolaemia and/or Apo B-100 defect by means of DNA analysis of LDL-receptor gene mutations. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(2):239-47.
26. Мешков АН, Мальшеев ПП, Кухарчук ВВ. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. *Терапевтический архив*. 2009;81(9):23-8.
27. Ezbov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Arabidze GG, Akbmedzhanov NM, Bazhan SS, Balakhonova TV, Barbarash OL, Boytsov SA, Bubnova MG, Voevoda MI, Galyavich AS, Gornyakova NB, Gurevich VS, Drapkina OM, Duplyakov DV, Eregin SY, Zubareva MYu, Karpov RS, Karpov YuA, Koziolova NA, Konovalov GA, Konstantinov VO, Kosmacheva ED, Martynov AI, Nebieridze DV, Pokrovsky SN, Ragino YI, Skibitsky VV, Smolenskaya OG, Chazova IE, Shalnova SA, Shaposhnik II, Kukharchuk VV. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2017;3:5-22. Russian (Езов МВ, Сергиенко ИВ, Аронов ДМ, Арабидзе ГГ, Ахмеджанов НМ, Бажан СС, Балахонова ТВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Бубнова МГ, Воевода МИ, Галевич АС, Горнякова НБ, Гуревич ВС, Драпкина ОМ, Дуляков ДВ, Ерегин СЯ, Зубарева МЮ, Карпов РС, Карпов ЮА, Козиолова НА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Космачева ЕД, Мартынов АИ, Небиеридзе ДВ, Покровский СН, Рагино ЮИ, Скибицкий ВВ, Смоленская ОГ, Чазова ИЕ, Шальнова СА, Шапошник ИИ, Кухарчук ВВ. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3:5-22).
28. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglou L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
29. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sijbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashta S, Kastelein JJ; International FH Foundation. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation: executive summary. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(4):368-74.
30. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. NICE guideline, 2008. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/resources/familial-hypercholesterolaemia-identification-and-management-pdf-975623384005>.
31. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinbagen-Tbiessen E, Tybjærg-Hansen A, Watts GF, Averno M, Boileau C, Borén J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenboef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-57.
32. Karpov YuA, Kukharchuk VV, Boytsov SA, Voevoda MI, Gafarov VV, Gurevich VS, Ezbov MV, Kashtalov VV, Kozlov AA, Konovalov GA, Konstantinov VO, Korneva VA, Leontyeva IV, Likhomanov KS, Malyshev PP, Meshkov AN, Pokrovsky SN, Safarova MS, Sergienko IV, Sokolov AA, Susekov AV, Shcherbakova MYu. The conclusion of the council of experts of the national society for the study of atherosclerosis (PLA). *Familial hypercholesterolemia in the Russian Federation: unsolved problems of diagnosis and treatment. Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2015;2(19):5-16. Russian (Карпов ЮА, Кухарчук ВВ, Бойцов СА, Воевода МИ, Гафаров ВВ, Гуревич ВС, Езов МВ, Каушалов ВВ, Козлов АА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Корнева ВА, Леонтьева ИВ, Лихоманов КС, Мальшеев ПП, Мешков АН, Покровский СН, Сафарова МС, Сергиенко ИВ, Соколов АА, Сусеков АВ, Щербакова МЮ. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015;2(19):5-16).
33. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knutti J, Kolb P, Lancellotti P, Linhart A, Niboyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knutti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolb P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable Coronary artery disease of European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
34. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, Lüscher TF, Sinning D, Tokgozoglou L, Wiklund O, Zamorano JL, Pinto FJ, Catapano AL; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force

- consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2017;38(29):2245-2255.
35. Aronov DM, Bubnova MG, Krasnitsky VB. New approaches to rehabilitation and secondary prophylaxis in patients after acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. *Cardiology.* 2015;55(12):125-132. Russian (Аронов ДМ, Бубнова МГ, Красницкий ВБ. Новые подходы к реабилитации и вторичной профилактике у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиология.* 2015;55(12):125-132).
 36. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, Thompson PD, Williams MA, Lauer MS. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2005;111:369-376.
 37. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(1):1-12.
 38. Bruckert E, Sabeb S, Bonté JR, Coudray-Omnus C. Daily life, experience and needs of persons suffering from homozygous familial hypercholesterolaemia: insights from a patient survey. *Atheroscler Suppl.* 2014;15(2):46-51.
 39. Agerd A, Bolmsjö IA, Hermerén G, Wablstöm J. Familial hypercholesterolemia: ethical, practical and psychological problems from the perspective of patients. *Patient Educ Couns.* 2005;57(2):162-7.
 40. Andersen LK, Jensen HK, Juul S, Faergeman O. Patients' attitudes toward detection of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arch Intern Med.* 1997;157(5):553-60.
 41. Frich JC, Malterud K, Fugelli P. Experiences of guilt and shame in patients with familial hypercholesterolemia: a qualitative interview study. *Patient Educ Couns.* 2007;69(1-3):108-13.
 42. Hagger MS, Hardcastle SJ, Hingley C, Strickland E, Pang J, Watts GF. Predicting Self-Management Behaviors in Familial Hypercholesterolemia Using an Integrated Theoretical Model: the Impact of Beliefs About Illnesses and Beliefs About Behaviors. *Int J Behav Med.* 2016;23(3):282-294.
 43. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, Drozdova LYu, Lukyanov MM, Zagrebelny AV, Ginzburg ML. Registers in cardiology. Basic rules of conduct and real opportunities. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2013;12(1):4-9. Russian (Бойцов СА, Марцевич СЮ, Кутышенко НП, Дроздова ЛЮ, Лукьянов ММ, Загребельный АВ, Гинзбург МЛ. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013;12(1):4-9).
 44. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration. Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolaemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes: Rationale and design of the global EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration. *Atheroscler Suppl.* 2016;22:1-32.
 45. Marteau T, Senior V, Humphries SE, Bobrow M, Cranston T, Crook MA, Day L, Fernandez M, Horne R, Iversen A, Jackson Z, Lynas J, Middleton-Price H, Savine R, Sikorski J, Watson M, Weinman J, Wierzbicki AS, Wray R. Psychological impact of genetic testing for familial hypercholesterolemia within a previously aware population: a randomized controlled trial. *Am J Med Genet A.* 2004;128A(3):285-93.
 46. Suárez Bagnasco M. Psychological issues and cognitive impairment in adults with familial hypercholesterolemia. *Fam Pract.* 2017;34(5):520-524.
 47. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Lochen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81.
 48. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1849-1860.
 49. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(23):2440-92.
 50. Clinical supervision of patients with chronic non-communicable diseases and patients at high risk of their development. Guidelines. Ed. SA Boytsova and AG Chuchalina. — 112 s. Internet resource: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru/> Russian (Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Под ред. СА Бойцова и АГ Чучалина. — 112 с. Интернет-ресурс: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru/>).
 51. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Aversa M, Boileau C, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenboven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenboef AF, Steinbagen-Tbiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A, Wiklund O; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2425-37.
 52. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, Metelskaya VA, Zbernakova YuV, Rotar OP, Shalnova SA, Boytsov SA. Distribution of lipid spectrum of men and women of working age in the Russian Federation: results of the ESSE-RF study for 2012-2014. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2017;16(4):62-67. Russian (Мешков АН, Ершова АИ, Деев АД, Метельская ВА, Жернакова ЮВ, Ротарь ОП, Шальнова СА, Бойцов СА. Распределение показателей липидного спектра мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(4):62-67).
 53. Meshkov VN, Ershov AI, Shcherbakova NV, Rozhkova TA, Kalinina MV, Kukharchuk VV, Boytsov SA. Phenotypic features of the course of heterozygous forms of familial hypercholesterolemia in carriers of the mutation of the LDLR and APOB genes. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2011;10(8):63-65. Russian (Мешков ВН, Ершова АИ, Щербакова НВ, Рожкова ТА, Калинина МВ, Кухарчук ВВ, Бойцов СА. Фенотипические особенности течения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у носителей мутации генов LDLR и APOB. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;10(8):63-65).
 54. Schwartz J, Padmanabhan A, 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;31(3):149-62.
 55. Shakhshneider EV, Makarenkova KV, Astrakova KS, Ivanosbuk DYe, Orlov PS, Ragino YI, Voevoda MI. Target sequencing of the PCSK9 gene in patients with familial hypercholesterolemia in Russia. *Cardiology.* 2017;57(6):46-51. Russian (Шахшнейдер ЕВ, Макаренкова КВ, Астракова КС, Иваносчук ДЕ, Орлов ПС, Рагино ЮИ, Воевода МИ. Таргетное секвенирование гена PCSK9 у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в России. *Кардиология.* 2017;57(6):46-51).
 56. Shakhshneider EV, Ivanosbuk DE, Makarenkova KV, Orlov PS, Timoshchenko OV, Bazhan SS, Nikitin YuP, Voevoda MI. Cascade genetic screening in the diagnosis of heterozygous forms of familial hypercholesterolemia: a clinical case. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;146(6):178-179. Russian (Шахшнейдер ЕВ, Иваносчук ДЕ, Макаренкова КВ, Орлов ПС, Тимошенко ОВ, Бажан СС, Никитин ЮП, Воевода МИ. Каскадный генетический скрининг в диагностике гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии: клинический случай. *Российский кардиологический журнал.* 2017;146(6):178-179).
 57. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cobner T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kaban T, Kounator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rötter J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I, Document Reviewers, Widimsky P, Kolb P, Agewall S, Bueno H, Coca A, De Borst GJ, Delgado V, Dick F, Erol C, Ferrini M, Kakkos S, Katus HA, Knutti J, Lindholt J, Mattle H, Pieniazek P, Piepoli MF, Scheinert D, Sievert H, Simpson I, Sulzenko J, Tamargo J, Tokgozoglu L, Torbicki A, Tsakountakis N, Tuzyn J, de Ceniga MV, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(3):305-368. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.07.018.
 58. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation.* 2016;133:1067-1072.
 59. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, Roeters van Lennep JE, Stalenboef AF, Wiegman A, de Graaf J, Fouchier SW, Kastelein JJ, Hovingh GK. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J.* 2015; 36(9):560-5.
 60. Benn M, Watts GF, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(11):3956-64.
 61. Corrigendum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4758-4759.
 62. Akiyamen LE, Genest J, Sban SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, Tu JV. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(9):e016461.
 63. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2010;7:e1000252.
 64. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Armuella-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Muñoz MA, Sorli JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279-1290.
 65. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(2):5-21.

66. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1984;40:351-359.
67. Hollaender PL, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr* 2015;102:556-572.
68. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.
69. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegard L, Jessup W, Jones PJ, Lutjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Boren J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgozoglu L, Chapman MJ. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014;232:346-360.
70. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011;85:9-28.
71. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD003817.
72. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:632-646.
73. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: another look at a meta-analysis using prediction intervals. *Prev Med* 2009;49:473-475.
74. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003;37:283-290.
75. Prescott E, Hippe M, Schnobr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998;316:1043-1047.
76. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328:1519.
77. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease – a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999;340:920-926.
78. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ*. 1997;315:973-980.
79. Cabill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD009329.
80. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769-1781.
81. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Witteman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423.
82. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colboun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485-494.
83. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
84. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihalova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colboun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-1405.
85. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenboef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81.
86. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-2346.
87. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Totb K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Ott BR, Kanevsky E, Pineda AL, Somaratne R, Wasserman SM, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1962-1971.
88. Giugliano RP, Keech A, Murphy SA, Huber K, Tokgozoglu SL, Lewis BS, Ferreira J, Pineda AL, Somaratne R, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Clinical Efficacy and Safety of Evolocumab in High-Risk Patients Receiving a Statin: Secondary Analysis of Patients With Low LDL Cholesterol Levels and in Those Already Receiving a Maximal-Potency Statin in a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(12):1385-1391.
89. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-364.
90. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;54:14C-19C.
91. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bobula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
92. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722.
93. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D; RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):331-40.
94. Hovingh GK, Raal FJ, Dent R, Stefanutti C, Descamps O, Masana L, Lira A, Bridges I, Coll B, Sullivan D. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11(6):1448-1457.
95. Farnier M, Gaudet D, Valcheva V, Minini P, Miller K, Cariou B. Efficacy of alirocumab in high cardiovascular risk populations with or without heterozygous familial hypercholesterolemia: Pooled analysis of eight ODYSSEY Phase 3 clinical program trials. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 15;223:750-757.
96. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):341-50.
97. van der Graaf A, Avis HJ, Kusters DM, Vissers MN, Hutten BA, Defesche JC, Huijgen R, Fouchier SW, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman A. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children. *Circulation* 2011;123:1167-1173.
98. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ* 2007;335:599.
99. Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, Abe M, Tsushima M, Yoshimasa Y, Yamashita T, Miyamoto Y, Yamamoto A, Tomoike H, Yokoyama S. Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:667-74.
100. Vuorio A, Doberty KF, Humphries SE, Kuoppala J, Kovanen PT. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia – trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis* 2013;226:315-20.
101. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, van der Graaf A, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJ, Hutten BA. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007;116:664-8.
102. Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ, van Diermen DE, Groenemeijer BE, van den Ende A, Buller HR, Bakker HD. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res*. 1996;39:867-871.
103. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO Jr, Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS, Brewster TG, Hopkins P, Davidson M, Graham K, Arensman F, Knopp RH, DuJovne C, Williams CL, Isaacsobn JL, Jacobsen CA, Laskarzewski PM, Ames S, Gormley GJ. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;281: 137-144.
104. Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R, Perron P, Dobbelaere D, Saborio M, Tuohy MB, Stepanavage M, Sapre A, Gumbiner B, Mercuri M, van Trotsenburg AS, Bakker HD, Kastelein JJ. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation*. 2002;106:2231-2237.
105. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143:74-80.
106. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buëller HR, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:331-337.

107. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, Stein E, Cho M, Tate A, Johnson-Levonas AO, Kwiterovich PO. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics*. 2005;116:682-688.
108. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagne' C, Shi G, Veltri E, Avis HJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1421-1429.
109. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124:2202-7.
110. Raal FJ, Pilcher GJ, Illingworth DR, Pappu AS, Stein EA, Laskarzewski P, Mitchel YB, Melino MR. Expanded-dose simvastatin is effective in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1997;135:244-256.
111. Raal FJ, Pappu AS, Illingworth DR, Pilcher GJ, Marais AD, Firth JC, Kotze MJ, Heinonen TM, Black DM. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000;150:421-428.
112. Marais AD, Raal FJ, Stein EA, Rader DJ, Blasetto J, Palmer M, WilpsbaarfW. A dose titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2008;197:400-406.
113. Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, Oi K, Kubo H, Sakai S, Mikami Y, Imai T, Ito T, Kato H, Endo M, Sato I, Suzuki Y, Hori H. The effect of atorvastatin on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis* 2000;153:89-98.
114. Marais AD, Blom DJ, Firth JC. Statins in homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4:19-25.
115. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105:2469-2475.
116. Thorogood M, Seed M, De Mott K; Guideline Development Group. Management of fertility in women with familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *Br J Obstet Gynaecol* 2009;116:478-9.
117. Thompson GR, Catapano A, Sabeh S, Atassi-Dumont M, Barbir M, Eriksson M, Paulweber B, Sijbrands E, Stalenboef AF, Parhofer KG. Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:492-8.
118. Broekhuizen K, Jelsma GJ, van Poppel NM, Koppes LL, Brug J, van MW. Is the process of delivery of an individually tailored lifestyle intervention associated with improvements in LDL cholesterol and multiple lifestyle behaviours in people with Familial Hypercholesterolemia? *BMC Public Health* 2012;12:348.
119. Broekhuizen K, van Poppel MN, Koppes LL, Kindt I, Brug J, van Mechelen W. Can multiple lifestyle behaviours be improved in people with familial hypercholesterolemia? Results of a parallel randomised controlled trial. *PLoS One*. 2012;7(12):e50032.
120. Michaelides AP, Fourlas CA, Pitsavos C, Andrikopoulos GK, Skoumas I, Kartalis A, Katsaros A, Stougiannos P, Stefanadis CI. Exercise testing in asymptomatic patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Coron Artery Dis*. 2004;15(8):461-5.
121. Conti AA, Macchi C. Protective effects of regular physical activity on human vascular system. *Clin Ter*. 2013;164(4):293-4.
122. Párraga-Martínez I, Escobar-Rabadán F, Rabanales-Sotos J, Lago-Deibe F, Téllez-Lapeira JM, Villena-Ferrer A, Blasco-Valle M, Ferreras-Amez JM, Morena-Rayo S, Del Campo-Del Campo JM, Ayuso-Raya MC, Pérez-Pascual JJ. Efficacy of a Combined Strategy to Improve Low-density Lipoprotein Cholesterol Control Among Patients With Hypercholesterolemia: A Randomized Clinical Trial. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(1):33-41.
123. Faggiano P, Pirillo A, Griffo R, Ambrosetti M, Pedretti R, Scorcu G, Werren M, Febo O, Malfatto G, Favretto G, Sarullo F, Antonini-Canterin F, Zobbi G, Temporelli P, Catapano AL. Prevalence and management of familial hypercholesterolemia in patients with coronary artery disease: The heredity survey. *Int J Cardiol*. 2018;252:193-198.
124. Louter L, Defesche J, Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences. *Atheroscler Suppl*. 2017 Nov;30:77-85.
125. Casula M, Catapano AL, Rossi Bernardi L, Visconti M, Aronica A. Detection of familial hypercholesterolemia in patients from a general practice database. *Atheroscler Suppl*. 2017;29:25-30.
126. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3956-64.
127. Sharifi M, Rakbit RD, Humphries SE, Nair D. Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 2016;102(13):1003-8.
128. Jansen AC, van Aalst-Coben ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, van Lennep HW, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med* 2004;256:482-490.
129. Torvik K, Narverud I, Ottestad I, Svilaas A, Gran JM, Retterstøl K, Ellingveg A, Strøm E, Ose L, Veierød MB, Holven KB. Dietary counseling is associated with an improved lipid profile in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2016;252:21-7.
130. Descamps OS, de Meester A, Cheron P, Kastelein JJ, Heller FR. Silent ischaemia in familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl* 2003;4:7-8.
131. Mata N, Alonso R, Banegas JR, Zambyn D, Brea A, Mata P. Quality of life in a cohort of familial hypercholesterolemia patients from the south of Europe. *Eur J Public Health*. 2014;24(2):221-5.
132. Antitrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
133. Eapen DJ, Valiani K, Reddy S, Sperling L. Management of familial hypercholesterolemia during pregnancy: case series and discussion. *J Clin Lipidol*. 2012;6(1):88-91.
134. Vickery AW, Bell D, Garton-Smith J, Kirke AB, Pang J, Watts GF. Optimising the detection and management of familial hypercholesterolaemia: central role of primary care and its integration with specialist services. *Heart Lung Circ*. 2014;23(12):1158-64.
135. Watts GF, Sullivan DR, van Bockxmeer FM, Poplawski N, Hamilton-Craig I, Clifton PM, O'Brien RC, Bishop W, George PM, Semsarian C, Tonkin A. Familial Hypercholesterolaemia Australasia Network. A new model of care for familial hypercholesterolaemia: what is the role of cardiology? *Heart Lung Circ*. 2012;21(9):543-50.
136. Schonfeld G. Who should treat familial hypercholesterolemia? *Am J Cardiol*. 1993;72(10):38D-41D.
137. Purchase S, Vickery A, Garton-Smith J, O'Leary P, Sullivan D, Slattery M, Playford D, Watts G. A framework for bridging the gap in the care of familial hypercholesterolaemia in the community: pragmatic and economic perspectives. *Int J Evid Based Healthc*. 2014;12(4):244-54.
138. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C-60C.
139. Naci H, Brugs J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:390-399.
140. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:264-271.
141. Chalasani N, Aljadbey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287-1292.
142. Gandelman K, Glue P, Laskey R, Jones J, LaBadie R, Ose L. An eight-week trial investigating the efficacy and tolerability of atorvastatin for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(4):433-41.
143. Lennernäs H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(5):403-25.
144. Coodley GO, Jorgensen M, Kirschenbaum J, Sparks C, Zeigler L, Albertson BD. Lowering LDL cholesterol in adults: a prospective, community-based practice initiative. *Am J Med*. 2008;121:604-10.
145. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15(9):397.
146. Vongpromek R, Bos S, Ten Kate GJ, Yabya R, Verhoeven AJ, de Feyter PJ, Kronenberg F, Roeters van Lennep JE, Sijbrands EJ, Mulder MT. Lipoprotein(a) levels are associated with aortic valve calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med*. 2015;278(2):166-73.
147. Okada H, Tada H, Hayashi K, Kawashima H, Takata T, Sakata K, Nobara A, Mabuchi H, Yamagishi M, Kawashiri MA. Aortic Root Calcification Score as an Independent Factor for Predicting Major Adverse Cardiac Events in Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(7):634-642. doi: 10.5551/jat.42705.
148. Kusters DM, Labsinoui HH, van de Post JAM, Wiegman A, Wijburg FA, Kastelein JJ, Hutten BA. Statin use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:363-78.
149. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 2004;363(9406):369-70.
150. Nemati MH. Bilateral carotid atherosclerosis: an inevitable consequence of homozygous familial hypercholesterolemia. *J Heart Valve Dis*. 2011;20(3):363-4.
151. Pereira C, Miname M, Makdisse M, Kalil Filho R, Santos RD. Association of peripheral arterial and cardiovascular diseases in familial hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2014 Aug;103(2):118-23. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Saltijeral A, Muciz O, Rubio-Marin P, Diaz-Diaz JL, Fuentes F, de Andrés R, Zambyn D, Galiana J, Piedecausa M, Aguado R, Mosquera D, Vidal JI, Ruiz E, Manjyn L, Mauri M, Padry T, Miramontes JP, Mata P. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(9):2004-10.

152. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cobner T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kaban T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rötter J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
153. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, Tu JV. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016461.
154. Thompson GR. The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular diseases. *Atheroscler. Suppl*. 2013;14(1):67-70.
155. Keller C. LDL-apheresis in homozygous LDL-receptor-defective familial hypercholesterolemia: the Munich experience. *Atheroscler Suppl*. 2009;10(5):21-26.
156. Gordon BR, Kelsey SF, Dau PC, Gotto AM Jr, Grabam K, Illingworth DR, Isaacsobn J, Jones PH, Leitman SF, Saal SD, Stein EA, Stern TN, Troendle A, Zwiener RJ. 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;4:407-411.
157. Kitano Y, Thompson GR. 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;2:187-190.
158. Tatami R, Inoue N, Itob H, Kishino B, Koga N, Nakashima Y, Nishide T, Okamura K, Saito Y, Teramoto T. 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;1:1-13.
159. Tishko VV. Long-term results of the effect of efferent therapy on the incidence of angiographic restenosis of the coronary arteries in patients with stable exertional angina after coronary angioplasty and stenting. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015;Vol.49;1:7-12. Russian (Тушко ВВ. 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;Т.49;1:7-12).
160. Ezbov MV, Il'ina LN, Safarova MS, Afanasieva OI, Adamova IY, Atanesyan RV, Konovalov GA, Akchurin RS, Pokrovsky SN. Cascade plasma filtration during the first year after CABG in patients with hyperlipidemia refractory to statins. *Atheroscler. Suppl*. 2013;Vol.14;1:101-105.
161. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, Kitabatake A, Hisbida 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;2:220-227.
162. 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;2:409-417.
163. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K, Takegoshi T. 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;12:1489-1495.
164. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T, Uijen GJ, Reiber JH, Brusckke AV, Stalenboef AF. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1996;Vol.93;10:1826-1835.
165. Schatz U, Tselmin S, Muller G, Julius U, Hobenstein B, Fischer S, Bornstein SR. Most significant reduction of cardiovascular events in patients undergoing lipoproteinapheresis due to raised Lp(a) levels - A multicenter observational study. *Atheroscler. Suppl*. 2017;30:246-252.
166. Klingel R, Heibges A, Fassbender C, ProLiFe-Study G. 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;Vol.12(Suppl.1):38-43.
167. Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Safarova MS, Balakbonova TV, Matchin YuG, Adamova IYu, Konovalov GA, Ezbov MV. Specific Lp(a) apheresis: A tool to prove lipoprotein(a) atherogenicity. *Atheroscler. Suppl*. 2017;Vol.30:166-173.
168. Khan TZ, Hsu LY, Arai AE, Rhodes S, Pottle A, Wage R, Banya W, Gatehouse PD, Giri S, Collins P, Pennell DJ, Barbir M. Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): a randomized controlled cross-over *Eur Heart J*. 2017;Vol.38;20:1561-1569.
169. Hobenstein B, Julius U, Lansberg P, Jaeger B, Mellwig KP, Weiss N, Graebler X, Roeder I, Ramlow W. 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.30:180-186.
170. Heigl F, Hettich R, Lotz N, Reeg H, Pflederer T, Osterkorn D, Osterkorn K, Klingel R. 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.18:154-162.
171. Safarova MS, Ezbov MV, Afanasieva OI, Matchin YuG, Atanesyan RV, Adamova IYu, Utkina EA, Konovalov GA, Pokrovsky SN. Effect of specific Lp(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscler. Suppl*. 2013;Vol.14:93-99.
172. Anedda S, Mura S, Marcello C, Pintus P. HELP LDL-apheresis in two cases of familial hypercholesterolemic pregnant women. *Transfus Apher Sci*. 2011;Vol.44;1:21-24.
173. Erterer ME, Guvenc B, Haydardedeoglu B, Tekinturban F. A case report of the cascade filtration system: a safe and effective method for low-density lipoprotein apheresis during pregnancy. *Ther Apher Dial*. 2008;Vol.12;5:396-400.
174. Cashin-Hemphill L, Noone M, Abbott JF, Waksmonski CA, Lees RS. Low-density lipoprotein apheresis therapy during pregnancy. *Am J Cardiol*. 2000;Vol.86;10:1160, A10.
175. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, Martinez de Esteban JP, Ferrando J, Zabala S, Almagro F, Gimeno JA, Masana L, Pocovi M. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008;102:1187-1193.
176. Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, Olano-Martin E, Martinez A, Tejedor D, Stef M. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis* 2012;221:137-142.
177. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, Santos RD, Harada-Shiba M, Bruckert E, Couture P, Soran H, Watts GF, Kurtz C, Honarpour N, Tang L, Kasibayanula S, Wasserman SM, Stein EA. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):280-290.
178. Sokolov AA, Aleksandrova OYu, Kashtalap VV, Barbarash OL, Ezbov MV. Guidelines for the organization of medical care for patients with hereditary atherogenic lipid metabolism disorders in the subjects of the Russian Federation. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2016;4(25):14-20. Russian (Соколов АА, Александрова ОЮ, Кауталан ВВ, Барбараш ОЛ, Езов МВ. Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах Российской Федерации. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;4(25):14-20).
179. Athyros VG, Tziomalos K, Kakafika AI, Koumaras H, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Effectiveness of ezetimibe alone or in combination with twice a week atorvastatin (10 mg) for statin intolerant high-risk patients. *Am J Cardiol* 2008;101:483-485.
180. Stein EA, Ballantyne CM, Windler E, Sirnes PA, Sussekov A, Yigit Z, Seper C, Gimpelewicz CR. Efficacy and tolerability of Fluvastatin XL 80 mg alone, ezetimibe alone and the combination of Fluvastatin XL 80 mg with ezetimibe in patients with a history of muscle-related side effects with other statins: a randomized, double-blind, double-dummy trial. *Am J Cardiol* 2008;101:490-496.
181. Stros E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541-2548.
182. Nissen SE, Stros E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ce ka R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(15):1580-90.
183. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin challenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758-769.
184. Banach M, Rizzo M, Totb PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, Aronow WS, Athyros V, Djuric DM, Ezbov MV, Greenfield RS, Hovingh GK, Kostner K, Serban C, Lighezan D, Fras Z, Moriarty PM, Muntner P, Goudev A, Ceska R, Nicholls SJ, Broncel M, Nikolic D, Pella D, Puri R, Rysz J, Wong ND, Bajnok L, Jones SR, Ray KK, Mikhailidis DP. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*. 2015;11(1):1-23.

Приложение А. 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 общепризнано, 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 общепризнано, что метод исследования/лечения не полезен, неэффективен, может приносить вред	Не рекомендуется

Таблица 2. Уровни достоверности доказательств

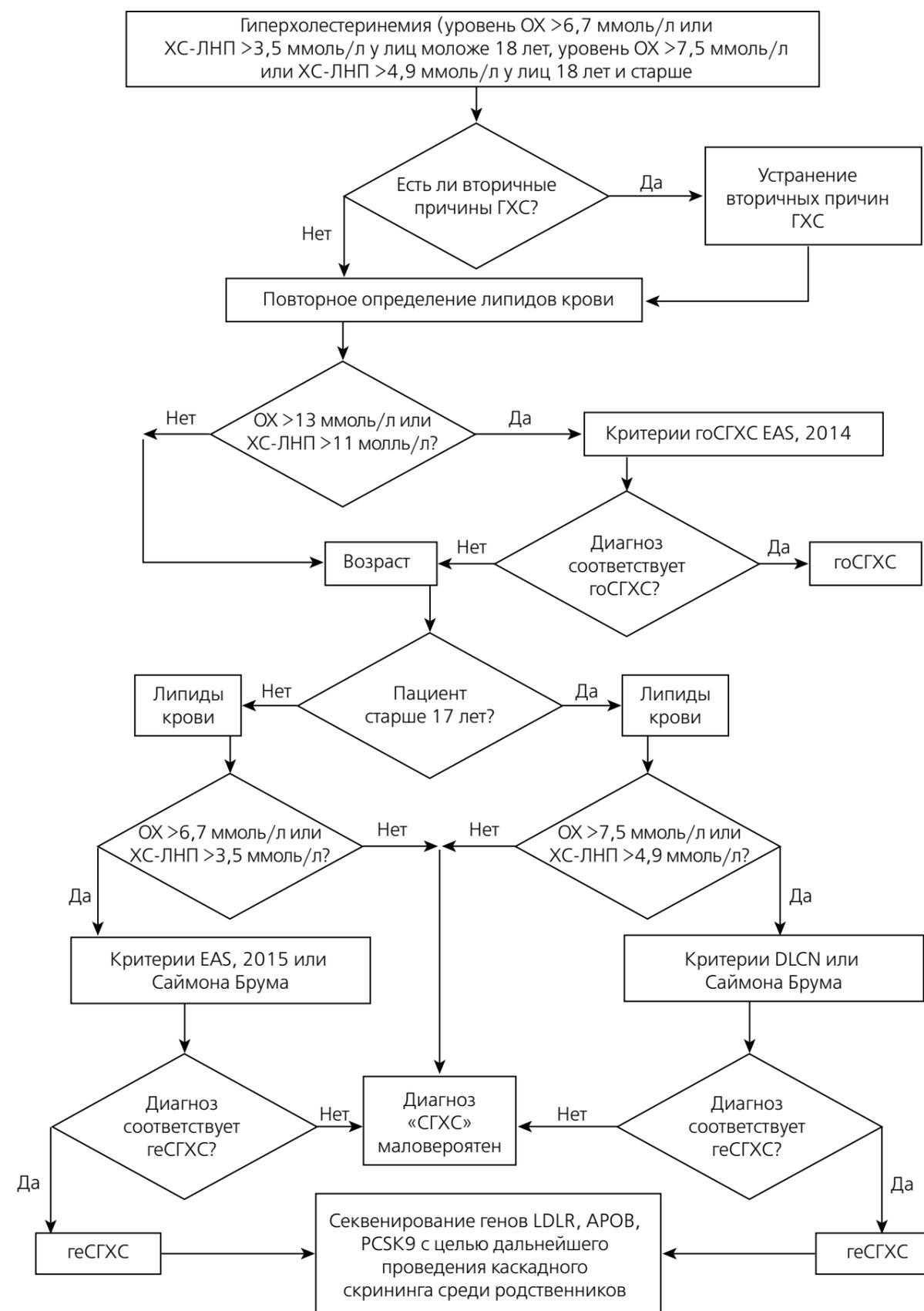
Уровень убедительности рекомендаций	Определение
Уровень достоверности доказательств А	Данные нескольких рандомизированных клинических испытаний или метаанализов
Уровень достоверности доказательств В	Данные одного рандомизированного или нескольких нерандомизированных клинических испытаний
Уровень достоверности 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 международ-

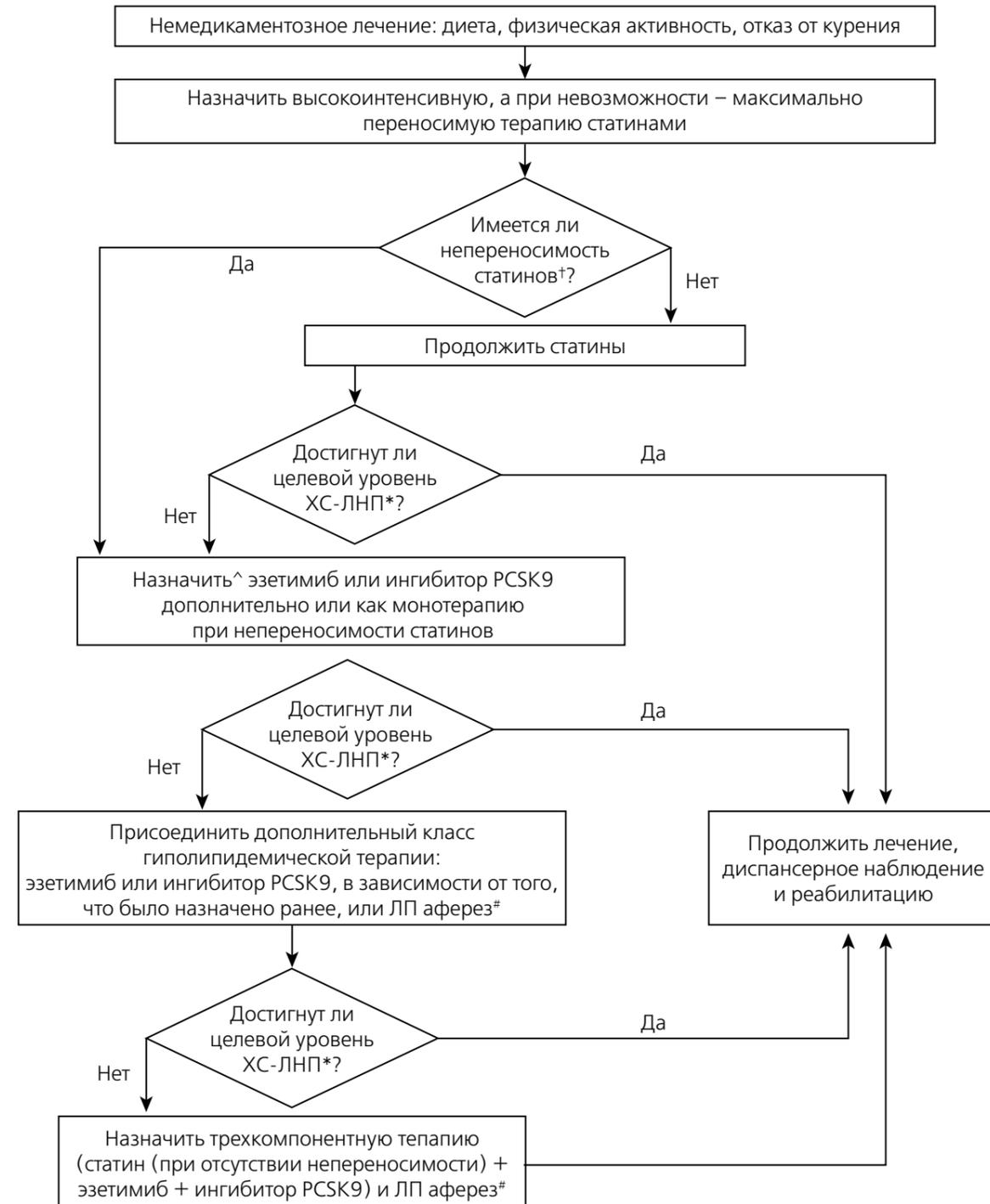
ных данных по эпидемиологии форм заболевания, методам и тактике диагностики, способам медикаментозного лечения и показаниям для направления на хирургические вмешательства.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

1. Алгоритм диагностики СГХС

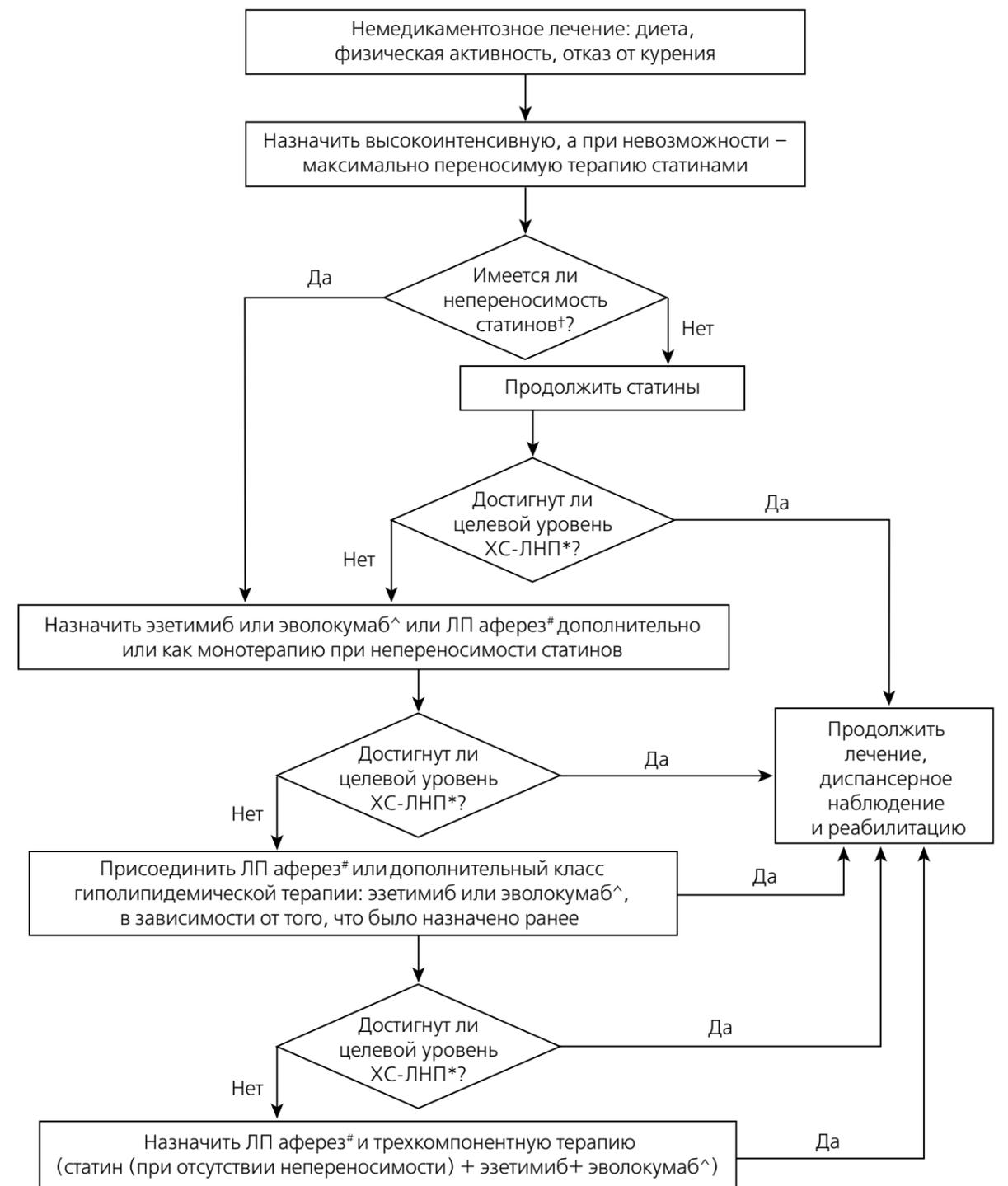


2. Алгоритм лечения геСГХС у взрослых



[†] 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 с 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-ЛНП, 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 пациентов с геСГХС 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 эволюкумаб имеет зарегистрированное показание для лечения геСГХС.
[#] ЛП аферез назначается регулярно длительно с периодичностью 1 раз в 1–2 недели пациентам с геСГХС 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-ЛНП, 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 пациента

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, называемый апополипротеин В. Аполипротеин 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 апополипротеин 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 холестеринсодержащих 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 (липоидная 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, сестры и дети пациента с семейной гиперхолестеринемией, имеют 50%-ный 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 с 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 имеет 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 ЛП 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 жирных кислот, ненасыщенных жирных кислот и трансжиров. Насыщенные жирные кислоты находятся в продуктах животного происхождения (молочные и мясные), трансжиры – в твердых маргаринах и в большинстве видов печенья, бисквитов, кексов, фаст-фуде. Насыщенные жирные кислоты и трансжиры повышают уровень холестерина, 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 при 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 насыщенных жирных кислот и трансжиров;
- 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 всасывания 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 атеросклероз поражает 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 нелеченных 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, имеют 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 жизни, соблюдение сбалансированной диеты и прием холестеринснижающих препаратов могут значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у людей с семейной гиперхолестеринемией.

Приложение Г1. Критерии DLCN (Критерии Dutch Lipid Clinic Network) 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 балла), 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 ≥50%) или родственник 1-й степени родства с ХС-ЛНП > 95-го перцентилля	1
Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы или дети моложе 18 лет с ХС-ЛНП > 95-го перцентилля	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 ≥50%	1
3. Физикальное обследование	
Сухожильные ксантомы	6
Липоидная 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

Критерий	Баллы
5. Анализ ДНК	
Наличие патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности генов <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> или <i>PCSK9</i>	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	95 перцентиль ХС-ЛНП (ммоль/л)
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) применяются 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».

<p>Определенный диагноз «геСГХС» ставится, если:</p> <p>ОХС >6,7 ммоль/л или ХС-ЛНП >4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет; или</p> <p>ОХС >7,5 ммоль/л или ХС-ЛНП >4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет,</p> <p>плюс одно из нижеперечисленного:</p> <ul style="list-style-type: none"> • наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника 1-й степени родства (родители, дети, братья, сестры) или у родственника 2-й степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети); и/или • позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий наличие патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности в генах <i>LDLR</i>, <i>APOB</i> или <i>PCSK9</i>. <p>Вероятный диагноз «геСГХС» ставится, если:</p> <p>ОХС >6,7 ммоль/л или ХС-ЛНП >4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет; или</p> <p>ОХС >7,5 ммоль/л или ХС-ЛНП >4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет,</p> <p>плюс одно из нижеперечисленного:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 геСГХС 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 ХС-ЛНП ≥4,9 ммоль/л в двух последовательных анализах на фоне соблюдения гипополипидемической диеты в течение 3 месяцев.
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 (≥4,9 ммоль/л) у родственника первой степени родства.
3. Уровень ХС-ЛНП ≥3,5 ммоль/л в сочетании с генетически подтвержденным диагнозом «СГХС» у одного из родителей.
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. Наличие 2 мутантных аллелей в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* или *LDLRAP1*;
2. Или уровень ХС-ЛНП более 13 ммоль/л (500 мг/дл) без гипополипидемической терапии или ХС-ЛНП более 8 ммоль/л на фоне гипополипидемической терапии:
 - и появление сухожильных или кожных ксантом в возрасте до 10 лет **или**
 - уровень ХС-ЛНП без гипополипидемической 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 Трансжиры 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 были продемонстрированы 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.

Рис. 1. Критерии диагностики СГХС у родственников пробанда

