2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска

Рабочая группа Европейского кардиологического общества (ESC, EOK) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS, EOA) по лечению дислипидемий

Авторы/члены Рабочей группы: François Mach* (Председатель) (Швейцария), Colin Baigent* (Председатель) (Великобритания), Alberico L. Catapano[1]*(Председатель) (Италия), Konstantinos C. Koskinas (Швейцария), Manuela Casula[1] (Италия), Lina Badimon (Испания), M. John Chapman[1] (Франция), Guy G. De Backer (Бельгия), Victoria Delgado (Нидерланды), Brian A. Ference (Великобритания), Ian M. Graham (Ирландия), Alison Halliday (Великобритания), Ulf Landmesser (Германия), Borislava Mihaylova (Великобритания), Terje R. Pedersen (Норвегия), Gabriele Riccardi[1] (Италия), Dimitrios J. Richter (Греция), Marc S. Sabatine (США), Marja-Riitta Taskinen[1] (Финляндия), Lale Tokgozoglu[1] (Турция), Olov Wiklund[1] (Швеция)

Рецензенты: Christian Mueller (Координатор от ESC) (Швейцария), Heinz Drexel (Координатор от EAS) (Австрия), Victor Aboyans (Франция), Alberto Corsini[1] (Италия), Wolfram Doehner (Германия), Michel Farnier (Франция), Bruna Gigante (Швеция), Meral Kayikcioglu[1] (Турция), Goran Krstacic (Хорватия), Ekaterini Lambrinou (Кипр), Basil S. Lewis (Израиль), Josep Masip (Испания), Philippe Moulin[1] (Франция), Steffen Petersen (Великобритания), Anna Sonia Petronio (Италия), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Xavier Pintó[1] (Испания), Lorenz Räber (Швейцария), Kausik K. Ray[1] (Великобритания), Željko Reiner[1] (Хорватия), Walter F. Riesen (Швейцария), Marco Roffi (Швейцария), Jean-Paul Schmid (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Российская Федерация), Iain A. Simpson (Великобритания), Erik Stroes[1] (Нидерланды), Isabella Sudano (Швейцария), Alexandros D. Tselepis[1] (Греция), Margus Viigimaa[1] (Эстония), Cecile Vindis (Франция), Alexander Vonbank (Австрия), Michal Vrablik[1] (Чешская Республика), Mislav Vrsalovic (Хорватия), José Luis Zamorano Gomez (Испания), Jean-Philippe Collet (координатор КПР от ESC) (Франция)

https://scardio.ru/content/Guidelines/ESC/3826-12719-1-PB.pdf

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Семейная гиперхолестеринемия

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **E78.0/E78.2**

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

Возрастная категория: **Взрослые, Дети**

Год окончания действия: **2020**

ID: **612**

Разработчик клинической рекомендации

- **Национальное общество по изучению атеросклероза**

Клинические рекомендации. Семейная гиперхолестеринемия. [Электронный ресурс] URL: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/940 (дата доступа 16.09.2020)

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации, VII пересмотр

Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА)
Российское кардиологическое общество (РКО)
Российская диабетическая ассоциация (РДА)

Для цитирования: Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклерозаю. Российские рекомендации,VII пересмотр. 2020;1(38):7-42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002

Рабочая группа:

В. В. Кухарчук, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко, Г. Г. Арабидзе, М. Г. Бубнова, Т. В. Балахонова, В. С. Гуревич, М. А. Качковский, Г. А. Коновалов, В. О. Константинов, П. П. Малышев, С. Н. Покровский, А. А. Соколов, А. Б. Сумароков, Н. Б. Горнякова, А. Г. Обрезан, И. И. Шапошник

Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. Moscow, 2020

Russian National Atherosclerosis Society
Russian Society of Cardiology
Russian Diabetes Association

V. V. Kukharchuk, M. V. Ezhov, I. V. Sergienko, G. G. Arabidze, M. G. Bubnova, T. V. Balakhonova, V. S. Gurevich, M. A. Kachkovsky, G. A. Konovalov, V. O. Konstantinov, P. P. Malyshev, S. N. Pokrovsky, A. A. Sokolov, A. B. Sumarokov, N. B. Gornyakova, A. G. Obrezan, I. I. Shaposhnik

Совет экспертов

1. М. Б. Анциферов (Москва)
2. А. А. Аншелес (Москва)
3. Д. М. Аронов (Москва)
4. Н. М. Ахмеджанов (Москва)
5. О. Л. Барбараш (Кемерово)
6. С. А. Бойцов (Москва)
7. М. И. Воевода (Новосибирск)
8. Г. Р. Галстян (Москва)
9. А. С. Галявич (Казань)
10. О. М. Драпкина (Москва)
11. Д. В. Дупляков (Самара)
12. С. Я. Ерёгин (Ярославль)
13. Р. С. Карпов (Томск)
14. Ю. А. Карпов (Москва)
15. Н. А. Козиолова (Пермь)
16. Е. Д. Космачёва (Краснодар)
17. Д. В. Небиеридзе (Москва)
18. С. В. Недогода (Волгоград)
19. В. Э. Олейников (Пенза)
20. Ю. И. Рагино (Новосибирск)
21. В. В. Скибицкий (Краснодар)
22. О. Г. Смоленская (Екатеринбург)
23. А. Е. Филиппов (Санкт-Петербург)
24. Ю. Ш. Халимов (Санкт-Петербург)
25. И. Е. Чазова (Москва)
26. М. В. Шестакова (Москва)
27. С. С. Якушин (Рязань)

Определение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — моногенное заболевание с преимущественно **аутосомно-доминантным** типом наследования, сопровождающееся **значительным повышением уровня ХС-ЛНП** в крови, и как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте

Определение

СГХС – это наследственное аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями генов, регулирующих экспрессию рецепторов к ЛНП (LDLR), апобелка B100 (APOB), профермента PCSK9 (PCSK9), сопровождающееся стойким повышением уровня ХС ЛНП и ранним развитием атеросклероза.

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена, 2020

ССЗ атеросклеротического генеза (от англ. ASCVD (Arteriosclerotic cardiovascular diseases); синонимы: атеросклеротические ССЗ; ССЗ, обусловленные атеросклерозом) – сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза, к которым относятся

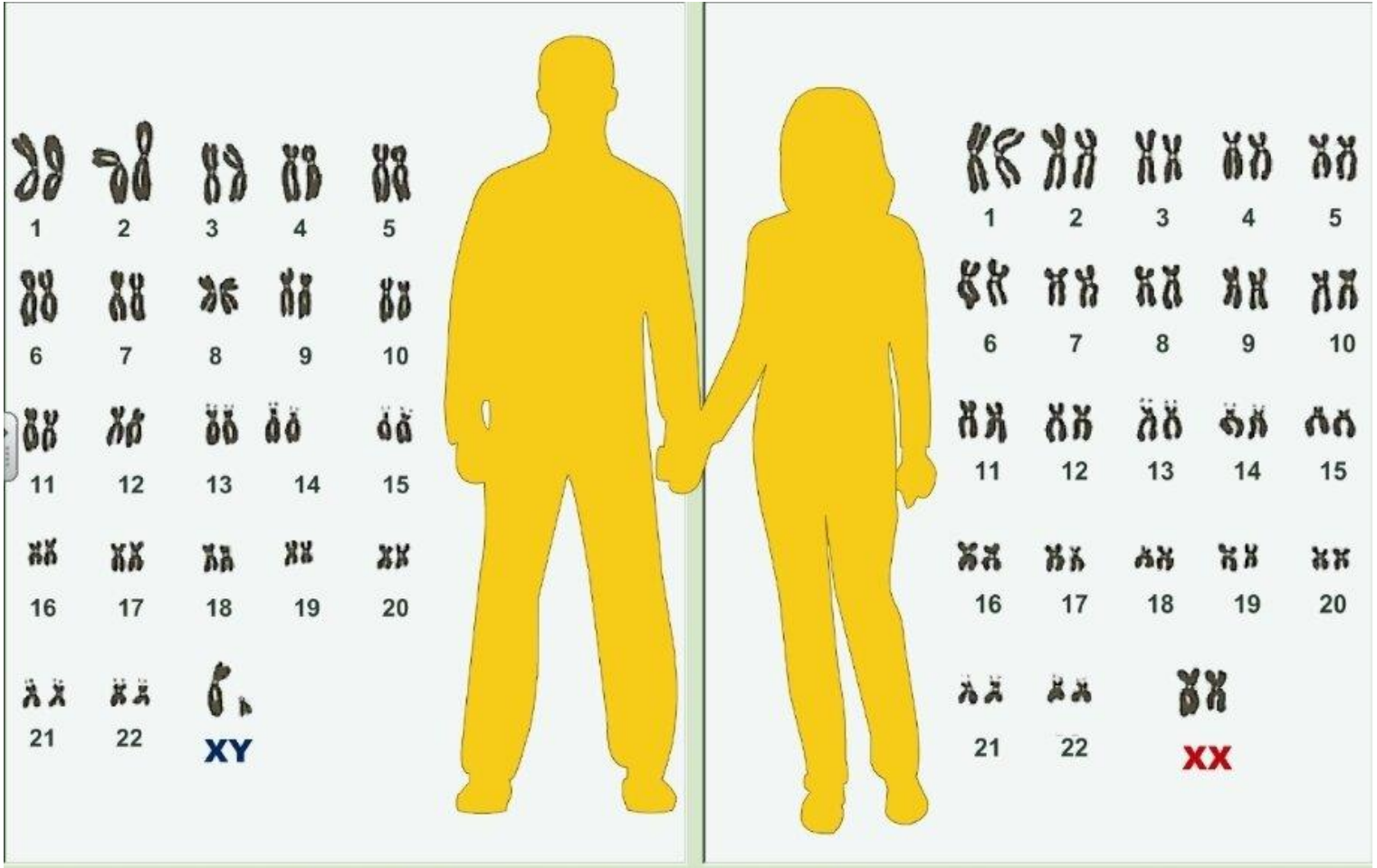
- ИБС
- атеротромботический ишемический инсульт
- ТИА
- периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда ≥ 50%

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

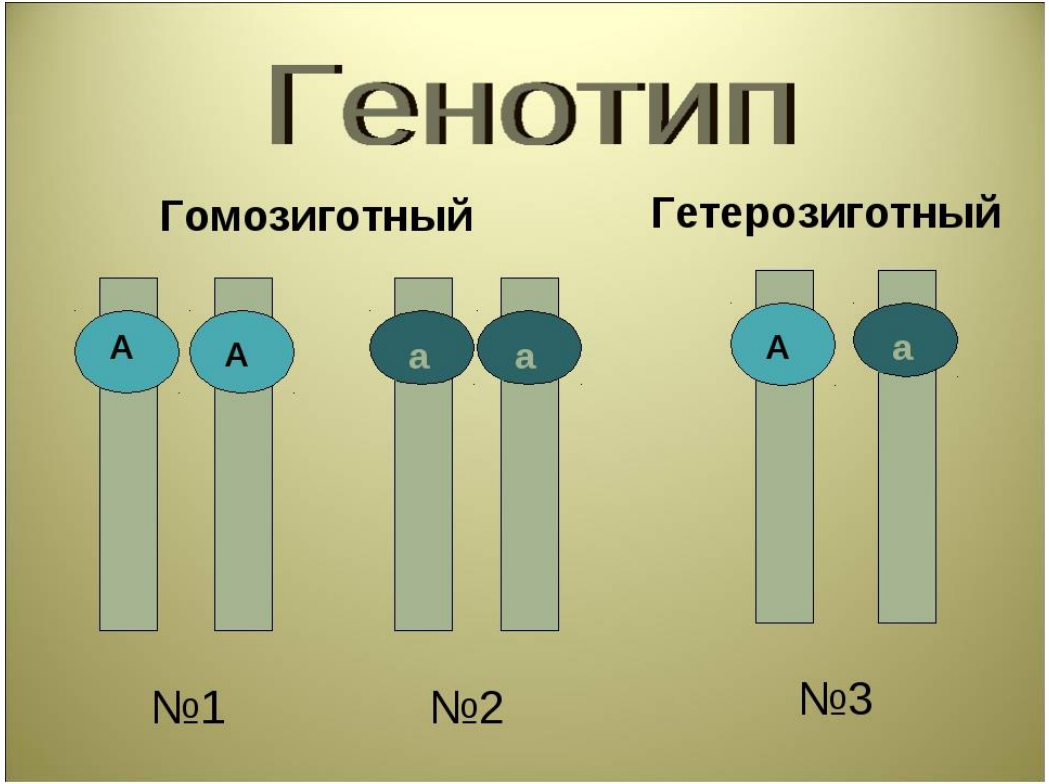
Подростковый возраст - период роста и развития человека, который следует после детства и длится до достижения зрелого возраста, то есть с 10 до 19 лет.

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.



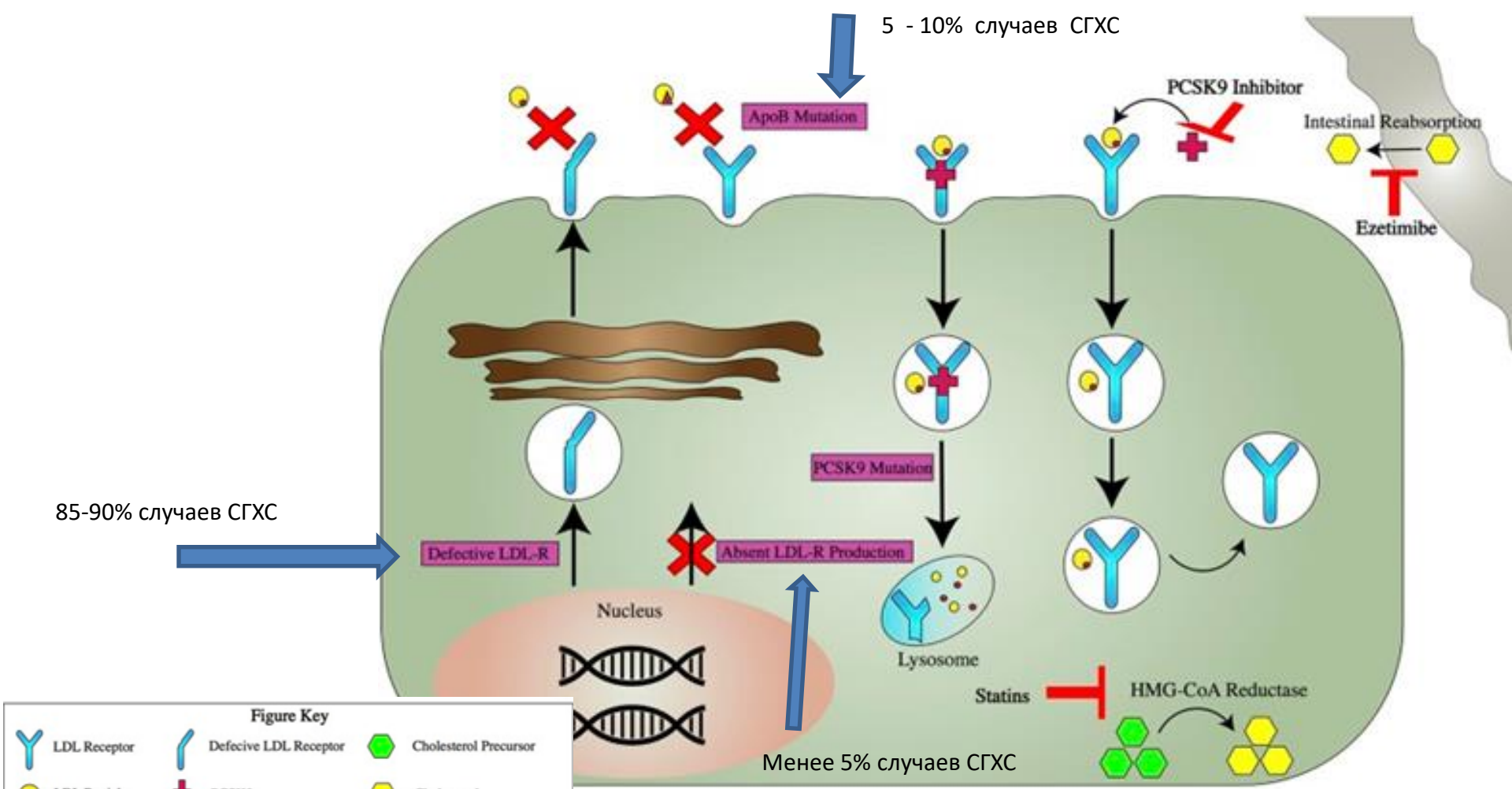
https://yandex.ru/images/search?source=wiz&text=



Алле́ли (от греч. ἀλλήλων — друг друга, взаимно) — различные формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках (локусах) гомологичных хромосом, определяют направление развития конкретного признака

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

5 - 10% случаев СГХС



85-90% случаев СГХС

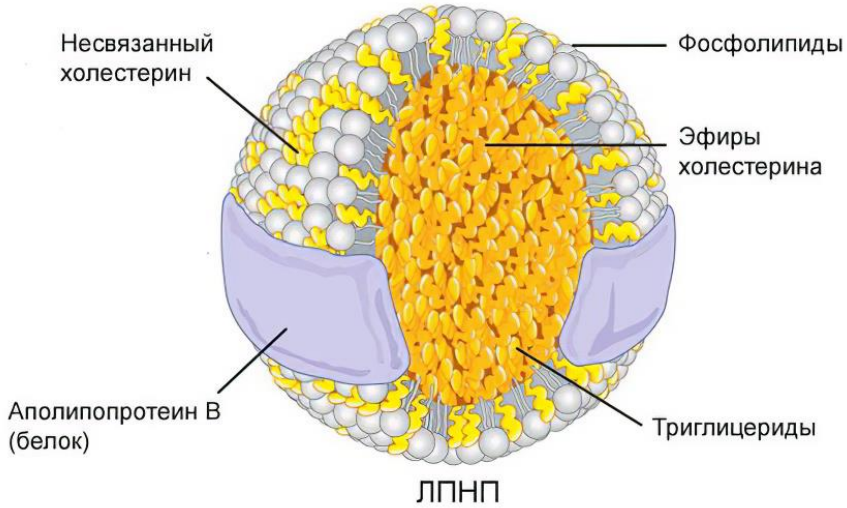
Менее 5% случаев СГХС

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30214904/ Percutaneous Coronary Intervention in Familial Hypercholesterolemia Is Understudied
Leo Ungar [1], David Sanders [2], Brian Becerra [2], Ailin Barseghian [1] DOI: 10.3389/fcvm.2018.00116

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

Гены-кандидаты, мутации в которых вызывают развитие СГХС, рассматриваются также STAP1, LIPA и PNPLA5.

Теория атерогенеза



Чем больше окисленных (модифицированных) ЛНП, тем интенсивнее атерогенез.

Пациенты с СГХС характеризуются длительной экспозицией высокого уровня ХС-ЛНП в кровотоке (вероятность окисления возрастает), что и обусловливает раннее и прогрессирующее развитие атеросклероза.

https://www.liveinternet.ru/users/5157860/post434794820/

При СГХС другие факторы риска атеросклероза также важны

- Модифицируемые
  - АГ
  - СД
  - курение
  - низкая физическая активность
  - ожирение

- немодифицируемые факторы
  - мужской пол
  - возраст
  - отягощенность семейного анамнеза по ССЗ

Дополнительные факторы риска атеросклероза помимо ГХС, увеличивают смертность при СГХС.

Эпидемиология

Согласно мета-анализу 2017 г. в мире,

- распространенность гетерозиготной СГХС 1 на 250 человек

По данным эпидемиологического исследования, проведенного в двух регионах РФ

- распространенность СГХС 1 на 108 человек

Распространенность гоСГХС – 1 на 300 тыс. – 1 млн. человек

Среди лиц с гиперхолестеринемией СГХС встречается значительно чаще – в 5-10% случаев.

СГХС является причиной развития ИМ до 45 лет в 20% случаев

геСГХС

- У мужчин, в случае отсутствия лечения ИБС развивается к 30 годам у 5,4%, к 50 годам – 51,4%, к 60 годам – 85,4%,
- у женщин к 60 годам – у 53,3%.

Согласно докладу ВОЗ (1997),

- 50% мужчин с геСГХС умирают в возрасте до 60 лет из-за ИБС

В России продолжительность жизни у мужчин с геСГХС – 53 года, у женщин 62 года

У нелеченных пациентов с гоСГХС

- атеросклероз развивается в возрасте до 20 лет, и
- продолжительность жизни составляет не более 30 лет

Кодирование по МКБ10

Нарушения обмена липопротеидов и другие липидемии (E78):

E78.0 — Чистая гиперхолестеринемия

E78.2 — Смешанная гиперлипидемия

Классификация

В зависимости от типа наследования

- гетерозиготная СГХС
- гомозиготная СГХС

Гетерозиготная форма СГХС (геСГХСОХС) - генетический дефект унаследован от одного из родителей

- ОХ 7,5-14 ммоль/л.

Гомозиготная СГХС (гоСГХС) - генетический дефект унаследован от обоих родителей

- ОХ 14-26 ммоль/л

Особое внимание гоСГХС с тяжелой ГХС с ССЗ уже в детстве и юности.

Клинические проявления

- Много лет бессимптомно
- Манифестация в виде ИБС: ИМ или ВС



vmede.org



https://info-farm.ru/alphabet_index/k/ksantoma.html



https://www.stomdet.ru/gastroenterologiya/ksantomatoz

У 30-55% пациентов с СГХС выявляются сухожильные ксантомы, которые можно обнаружить в любом возрасте





https://ppt-online.org/789902



Патогномоничным признаком для СГХС является липоидная дуга роговицы, выявляемая в возрасте до 45 лет.

https://etoholesterin.ru/hol/bolezni/chto-takoe-giperholesterinemiya.html





Для пациентов с гоСГХС характерны также кожные ксантомы





https://etoholesterin.ru/hol/bolezni/chto-takoe-giperholesterinemiya.html

Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с СГХС

Не рекомендуется применять общераспространенные шкалы для оценки СС риска

Фремингемская шкала

шкала SCORE у пациентов

УУР I, УДД C

Шкала глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска

Риск	Определение	Целевой уровень ХС ЛНП (ммоль/л)
Экстремальный	Сочетание АССЗ[1] с СД 2 типа и/или СГХС или два сердечно-сосудистых осложнения в течение 2 лет[2] у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию[3] и/или достигнутый уровень ХС ЛНП ⩽ 1,4 ммоль/л	< 1,4, оптимально < 1,0
Очень высокий	– Документированное ССЗ клинически или по результатам обследования (перенесенный ОКС, стабильная стенокардия, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, атеросклероз периферических артерий) – Значимая АСБ по данным КАГ/КТ (стеноз ⩾ 50% в двух коронарных артериях) или дуплексное сканирование сонных артерий (стеноз(ы) > 50%) – СД + поражение органов-мишеней + ⩾ 3 ФР, а также раннее начало СД 1 типа с длительностью > 20 лет – Выраженная ХБП с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² – Оценка риска по шкале SCORE ⩾ 10% – СГХС + ССЗ или ФР	< 1,4 и снижение ⩾ 50% от исходного
Высокий	– Значимо выраженный ФР – ХС > 8 ммоль/л, и/или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л, и/или АД ⩾ 180/110 мм рт. ст. – СГХС без ФР – СД без поражения органов-мишеней, СД ⩾ 10 лет или с ФР – Умеренная ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² – Оценка риска по шкале SCORE 5–10% – Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(ы) 25–49%)	< 1,8 и снижение ⩾ 50% от исходного

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена, 2020

Диагностика

выявление новых случаев СГХС - целевой скрининг у 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 развития ASCVD
  - у мужчин < 55 лет;
  - у женщин < 60 лет
- с кожными/сухожильными ксантомами или периорбитальными ксантелазмами.

Ксантелазмы





https://ppt-online.org/789902

Кожные/сухожильные ксантомы





https://www.stomdet.ru

Установление диагноза геСГХС

Рекомендуется для установления диагноза геСГХС у взрослых пациентов ≥18 лет использовать диагностические критерии Dutch Lipid Clinic Network

УУР I, УДД C

Критерии DLCN (Критерии Dutch Lipid Clinic Network)
Критерии DLCN для диагностики геСГХС у взрослых (18 лет и старше)=голландские критерии

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 процентиля	1
Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы ***или*** Дети моложе 18 лет с ХС-ЛНП >95-го процентиля	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
Липидная дуга роговицы в возрасте <45 лет	4
4. Уровень ХС-ЛНП	
> 8,5 ммоль/л	8
6,5-8,4 ммоль/л	5
5,0-6,4 ммоль/л	3
4,0-4,9 ммоль/л	1
5. ***Анализ ДНК***	
Наличие патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности LDLR, APOB или PC5K9	8

Критерии DLCN (Критерии Dutch Lipid Clinic Network)
Критерии DLCN для диагностики геСГХС у взрослых (18 лет и старше).
=голландские критерии

Диагноз ставится на основании суммы баллов, полученных по каждой группе признаков, внутри группы баллы не суммируются:

- *«определенная» СГХС - >8 баллов*
- *«вероятная» СГХС - 6-8 баллов*
- *«возможная» СГХС - 3-5 баллов*

*При этом **диагноз СГХС** выставляется только при наличии **определенной или вероятной формы.***

Популяционные показатели ХС-ЛНП в зависимости от пола и возраста для РФ (для определения 95-го перцентиля)

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

по данным исследования ЭССЕ-РФ)

Установление диагноза геСГХС

Рекомендуется использовать критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry) для установления диагноза геСГХС:

- **у взрослых пациентов только в случаях отсутствия возможности определения ХС-ЛНП**

  УУР I, УДД С

- у детей и подростков в возрасте до 16 лет использовать критерии Саймона Брума и/или модифицированные критерии экспертов европейского общества по атеросклерозу, которые могут быть использованы у детей и подростков до 19 лет.

  УУР I, УДД С

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

Определенный диагноз геСГХС ставится, если:

- ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет, или
- **ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет**
- **Плюс одно из нижеперечисленного:**
  - **Наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника первой степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственника 2-ой степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);**

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

Вероятный диагноз геСГХС ставится, если:

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

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

- **Плюс одно из нижеперечисленного:**
  - Наличие ИМ в анамнезе родственника 2-й степени родства до 50 лет, родственника 1-й степени родства – до 60 лет;

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

Модифицированные критерии для диагностики геСГХС у детей и подростков ≤19 лет (европейское общество по атеросклерозу)

при наличии хотя бы **одного из четырех** условий.

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

2. 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. 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

Установление диагноза гоСГХС

Рекомендуется использовать критерии, предложенные экспертами европейского общества по атеросклерозу, для установления диагноза гоСГХС у всех пациентов

УУР I, УДД C

Критерии для диагностики гоСГХС у взрослых и детей (европейское общества по атеросклерозу)

при наличии одного из двух условий:

1. Наличие 2 мутантных аллелей в генах LDLR, APOB, PCSK9 или LDLRAP1
ИЛИ
2. Уровень
   - ХС-ЛНП более 13 ммоль/л (500 мг/дл) без гиполипидемической терапии или
   - ХС-ЛНП более 8 ммоль/л на фоне гиполипидемической терапии **И**:
- появление сухожильных или кожных ксантом в возрасте до 10 лет

ИЛИ

- Уровень ХС-ЛНП без гиполипидемической терапии, соответствующий геСГХС, у обоих родителей

- Исключить вторичных гиперлипидемий, у всех лиц с подозрением на СГХС
    - УУР I, УДД С
- При этом наличие у пациента этих факторов не исключает диагноз СГХС. Возможно сочетание СГХС и вторичных нарушений липидного обмена!!!

Основные заболевания/состояния, а также лекарственные препараты, которые могут обусловливать вторичное повышение ХС-ЛНП

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

Жалобы и анамнез

у всех лиц с подозрением на СГХС выяснить наличие у них ASCVD (жалобы, характерных для ИБС, атеросклероза артерий головного мозга и периферических артерий).

УУР I, УДД C

При наличии в анамнезе **ASCVD** установить возраст постановки диагноза (характерно раннее развитие у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)

Уточнить наличие атеросклеротических изменений коронарных, сонных и периферических артерий по результатам проводившихся ранее исследований (характерно раннее развитие у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)

УУР I, УДД C

Жалобы и анамнез

Когда и какие результаты первого в течение жизни определения ОХС и/или ХС-ЛНП

Наиболее высокие из зарегистрированных значений этих параметров.

УУР I, УДД C

При СГХС уровень ОХС и/или ХС-ЛНП будет стабильно повышен (с детского возраста, в течение всей жизни). Учесть прием и дозировку гиполипидемических препаратов на момент каждого определения липидов крови.

Расспросить о наличии раннего (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) начала **ASCVD** у родственников пациента как минимум первой степени родства (отец, мать, родные братья и сестры)

УУР I, УДД C

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)

УУР I, УДД C

Физикальное обследование



- осмотр и пальпация сухожилий (сухожильные ксантомы):
  - ахилловых
  - разгибателей пальцев рук
  - трицепсов
  - коленных суставов

УУР I, УДД C

- осмотр кожных покровов - туберозные ксантомы на коже (в молодом возрасте характерно в
- большей степени для гоСГХС)

УУР I, УДД C

- осмотр роговицы обоих глаз - липоидная дуги роговицы

УУР I, УДД C

Наличие липоидной дуги роговицы - патогномоничный признак СГХС только в случае ее обнаружения в возрасте до 45 лет.

Лабораторная диагностика

всем лицам с подозрением на СГХС

- ОХ
- ХС-ЛНП
- ТГ
- ХС-ЛПВП

УУР I, УДД С

- Липопротеид (а) (патологически значимое > 50 мг/дл)

УУР IIа, УДД С

Если уровень ТГ ≤ 4.5 ммоль/л, расчет ХС-ЛНП нужно проводить по формуле Фридвальда

Прямое определение уровня ХС-ЛНП, когда его нельзя рассчитать по формуле Фридвальда

ХС-ЛНП> 4,9 ммоль/л у пациентов старше 16 лет

ХС-ЛПНП > 3,5 ммоль/л у детей и подростков до 15 лет

основной фенотипический признак СГХС

Контроль через 3 месяца

У детей при ХС-ЛНП более 11 ммоль/л диагностика гоСГХС.

Измерять ОХ у детей следует с 2х летнего возраста, если у родителей СГХС, ксантоматоз или раннее начало ИБС.

УУР I, УДД С

с целью подтверждения диагноза	
молекулярно-генетическое исследование на выявление патогенных или вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах	
при подозрении на гоСГХС	при подозрении на геСГХС у лиц с суммой балов 6 и более согласно клиническим критериям DLCN или при постановке диагноза геСГХС согласно критериям Саймона Брума
LDLR APOB PCSK9, LDLRAP1 ABCG5 ABCG8 CYP7A1	LDLR APOB PCSK9
УУР I, УДД C	УУР I, УДД C
	Постановка диагноза геСГХС возможна без выполнения молекулярно-генетического исследования по клиническим критериям. **Выявление конкретной генной мутации** облегчает постановку диагноза СГХС последующее проведение каскадного скрининга уточняет риск развития ССЗ может быть полезным при планировании семьи увеличивает приверженность пациента к терапии.

Инструментальная диагностика

- всем ≥ 30 лет с подозрением на СГХ без диагноза ИБС - оценка предтестовой (априорной) вероятности ИБС

- < 30 лет с подозрением на СГХС без диагноза ИБС обсудить необходимость диагностики ИБС (анализ клинической картины, ЭКГ в покое, мнение врача-кардиолога, применимости и доступности имеющихся методов диагностики ИБС).

Ранее развитие ИБС является одним из критериев постановки диагноза геСГХС по клиническим критериям.

Инструментальная диагностика при подозрении на СГХ

- УЗИ сонных артерий
- УЗИ артерий нижних конечностей

у взрослых лиц, первично или каждые 12 мес.

- для постановки диагноза СГХС
- стратификации риска СС осложнений
- определения тактики лечения

УУР I, УДД С

При уже установленном диагнозе гоСГХС

всем пациентам, включая детей

- КАГ или МСКТ коронарных артерий с контрастированием
  - для оценки степени атеросклеротического поражения коронарных артерий.

УУР I, УДД С

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.

Родственники

первой степени родства: родители (мать, отец) и дети (сын, дочь), брат и сестра – вероятность СГХС 50%;

второй: бабушка, дедушка и внуки, внучки, дядя, тетя и племянники, племянницы – вероятность СГХС 25%

третьей: прадед, прабабушка и правнуки, правнучки; двоюродные брат и сестра.

УУР I, УДД С

Каскадный скрининг

Если у пробанда было проведено молекулярно-генетическое обследование и выявлен патогенный или вероятно-патогенный вариант нуклеотидной последовательности генов LDLR, APOB, PCSK9, рекомендован генетический каскадного скрининга

УУР I, УДД C

Если не было проведено проводить фенотипический каскадный скрининг среди его родственников, основанный на применении критериев диагностики СГХС

УУР I, УДД C

Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с СГХС

Оценивать у каждого пациента с СГХС факторы риска атеросклероза

- 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).

УУР I, УДД C

Лечение

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.

УУР I, УДД C

Немедикаментозное лечение (все пациенты)

Диета для снижения уровня ОХС и ХС-ЛНП и риска развития ССЗ

Насыщенные жиры



Происходят в основном из животных источников (масло, молоко, йогурт, сыр, желток яиц, мясо). Как правило, эти жиры твердые при комнатной температуре (сало, масло), за исключением пальмового и кокосового масел.

Ненасыщенные жиры



Основной источник обычно растительный, и они находятся в жидком состоянии при комнатной температуре. Содержатся в растительных маслах, орехах, семенах, соевых бобах, авокадо и рыбе

Трансжиры



Этот вид жиров образуется при промышленном отверждении (гидрогенизации) жидких масел и широко используется в пищевой промышленности. Эти жиры могут присутствовать в таких продуктах, как картофель фри, чипсы, пончики, пирожки, блюда во фритюре, беляши и пр. Они очень вредны, и употреблять такие жиры в пищу **нельзя!**

https://kulinarium.livejournal.com/21078.html

ограничить потребление насыщенных жиров (<7%от потребляемых кал/день)

УУР IIa, УДД B

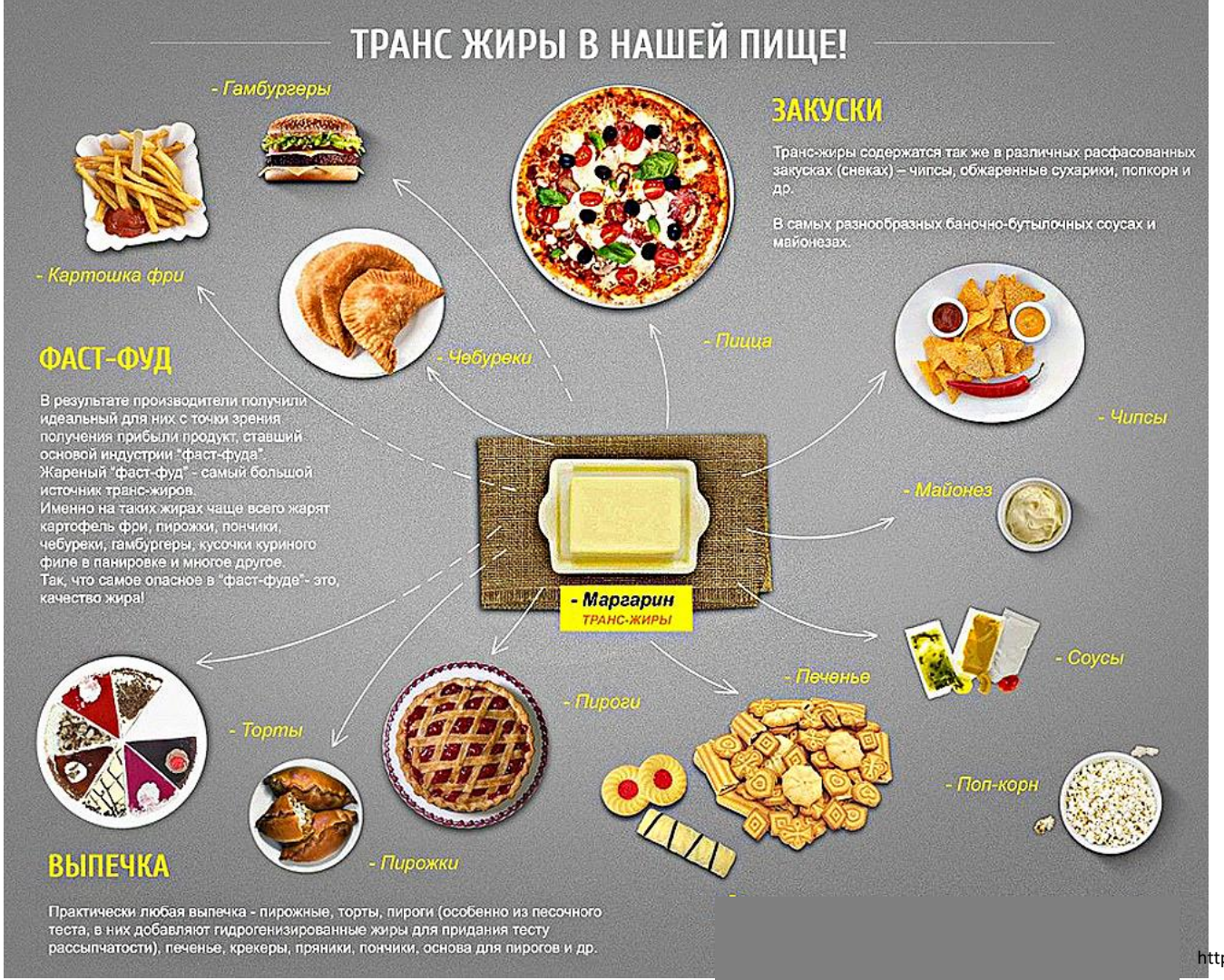
Ввести в рацион моно- (нерафинированное оливковое масло) и полиненасыщенных (непальмовые растительные масла) жирных кислот в количестве, обеспечивающем до 30% суточного калоража.

УУР IIa, УДД B

транс-жиров (< 1% кал/день)

УУР IIa, УДД B

ТРАНС ЖИРЫ В НАШЕЙ ПИЩЕ!



ЗАКУСКИ

Транс-жиры содержатся так же в различных расфасованных закусках (снеках) – чипсы, обжаренные сухарики, попкорн и др.

В самых разнообразных баночно-бутылочных соусах и майонезах.

ФАСТ-ФУД

В результате производители получили идеальный для них с точки зрения получения прибыли продукт, ставший основой индустрии "фаст-фуда".
Жареный "фаст-фуд" - самый большой источник транс-жиров.
Именно на таких жирах чаще всего жарят картофель фри, пирожки, пончики, чебуреки, гамбургеры, кусочки куриного филе в панировке и многое другое.
Так, что самое опасное в "фаст-фуде"- это, качество жира!

ВЫПЕЧКА

Практически любая выпечка - пирожные, торты, пироги (особенно из песочного теста, в них добавляют гидрогенизированные жиры для придания тесту рассыпчатости), печенье, крекеры, пряники, пончики, основа для пирогов и др.

https://kulinarium.livejournal.com/21078.html

«ПЛОХИЕ» ЖИРЫ

Старайтесь отказаться от этих продуктов



НАСЫЩЕННЫЕ ЖИРЫ

Кокосовое, пальмовое масло, жирное молоко, сливочный йогурт и сливки, сыр, жирное жареное мясо, бекон, сосиски, сало.



ТРАНСГЕННЫЕ ЖИРЫ

Готовая выпечка: торты, вафли, кексы, печенье и бисквиты. Мягкое «бутербродное» масло и маргарин (на этикетке указано: «гидрогенизированные жиры» или «гидрогенизированное масло»).

«ХОРОШИЕ» ЖИРЫ

Заменяйте вредные жиры продуктами из этого списка



МОНОНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРЫ

Оливковое и рапсовое масло. Авокадо и оливки. Орехи: миндаль, фисташки, фундук, кешью, арахис.



ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРЫ

Кукурузное, подсолнечное, льняное и соевое масло. Кедровые и грецкие орехи, кунжут и семена подсолнечника. Ростки пшеницы, соевые бобы, сыр тофу.



ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ ОМЕГА-3

Жирная рыба: скумбрия, сельдь, семга, форель, тунец, сардины, грецкие орехи, яйца, обогащенные Омега-3.

https://kulinarium.livejournal.com/21078.html

ограничить потребление холестерина до 200 мг/день

УУР I, УДД C

регулярно пища, богатая растительной клетчаткой (по крайней мере, 5 порций овощей и фруктов в день)

регулярное потребление пищевых продуктов, обогащенных станолами и стеролами

УУР I, УДД A

Растительные стерины и станолы в профилактике болезней системы кровообращения

Растительные стерины и станолы – это природные вещества, которые содержатся в небольшом количестве во многих зерновых, овощах, фруктах, бобовых, орехах и семенах.

Стерины (в западной литературе их называют стеролами) и станолы растительного происхождения — фитостерины и фитостанолы, по структуре близки ХС.

Снижают всасывание ХС в кровь

Национальная образовательная программа по вопросам холестерина рекомендует людям с высоким уровнем холестерина употреблять 2 г станолов в день

Предпочтение натуральным продуктам, чем обогащенным («функциональным продуктам»)

https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/viewFile/1981/1635
https://umedp.ru/articles/rastitelnye_steriny_i_stanoly_v_profilaktike_bolezney_sistemy_krovoobrashcheniya.html

Источники фитостеринов:

Суточное потребление 1-3 г вещества.
Источники фитостерола - практически вся растительная пища.

Наиболее насыщенные источники:
растительные масла

- 1 ст.л. кунжутного масла - 118 мг фитостерола
- 1 ст.л. кукурузного масла 100 мг
- Оливковое
- Рапсовое масла

концентрация фитостеринов по большому счету зависит от способа рафинирования продукта.

Фитостерины содержатся в злаках, овощах, фруктах; **фитостанолы** — в кукурузном, соевом и рапсовом маслах, кунжуте, миндале, рисовых отрубях. ..

https://foodandhealth.ru/komponenty-pitaniya/fitosteriny/

Источники фитостеринов:

Орехи и семена.

- семена кунжута
- зародыши пшеницы
- фисташки
- семена подсолнечника
- Арахис
- Миндаль
- грецкие орех
- Кешью
- орехи макадамия.

Бобовые.

Только половина стакана бобов, гороха или фасоли обеспечит примерно 100 мг фитостеролов,

Некоторые злаковые и продукты из них также служат источниками фитостеролов.

в половине стакана пшеничных отрубей 60 мг растительных стеринов.

Два ломтика ржаного хлеба содержат 33 мг вещества.

Брюссельская капуста на каждые 100 г имеет 34 мг фитостеринов.

https://foodandhealth.ru/komponenty-pitaniya/fitosteriny/

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, осторожность, чтобы избежать недостатка калорий (если вес нормальный), и контролировать кривую роста.

УУР I, УДД C

Физическая активность

Цель: 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.

УУР I, УДД A

Быстрая ходьба
подъем по лестнице
езда на велосипеде

УУР I, УДД C

Отказ от курения

полного отказа от курения

УУР I, УДД А

всем некурящим пациентам с СГХС, в том числе подросткам (высокий риск развития ССЗ) - избегать как активного, так и пассивного курения

УУР I, УДД А

Активно применять фармакологические подходы для отказа от курения

УУР I, УДД В

Медикаментозное лечение взрослых пациентов при гетеро- и гомозиготной СГХС

Гиполипидемическая терапия в течение всей жизни

- целевой уровень ХС-ЛНП при имеющемся хотя бы одно ASCVD, составляет менее 1,5 ммоль/л
- целевой уровень ХС-ЛНП для не имеющих в анамнезе ASCVD атеросклеротического генеза, составляет менее 2,5 ммоль/л

Всем взрослым пациентам с установленным диагнозом СГХС статины в высокоинтенсивном режиме

- аторвастатин 40-80 мг/сутки
- розувастатин 20-40 м/сутки.

Взрослым лицам с СГХС стремиться к назначению максимально рекомендованных (согласно инструкции по применению) или максимально переносимых доз статинов

УУР I, УДД В

Рекомендации по выявлению и лечению гетерозиготной СГХС

Рекомендации	Класс	Уровень
Наличие СГХС следует заподозрить в случае развития ССЗ у мужчин моложе 50 лет и женщин моложе 55 лет при наличии в семье случаев раннего развития ССЗ, сухожильных ксантом или у пациентов с существенно повышенным уровнем ХС ЛНП (у взрослых > 5 ммоль/л, у детей > 4 ммоль/л) при наличии СГХС у родственников 1-й линии	I	C
Рекомендуется подтверждать диагноз клиническими критериями и при возможности – результатами генетического анализа	I	C
При выявлении случая гетерозиготной СГХС показано проведение каскадного скрининга	I	C
В случае наличия СГХС и АССЗ (очень высокий риск) – снизить ХС ЛНП ⩾ 50%, целевой уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л	I	C
Лечение ингибиторами PCSK9 рекомендуется у пациентов очень высокого риска с СГХС, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут на максимально переносимых дозах статина в комбинации с эзетимибом	I	C
Дети с СГХС должны соблюдать диету с низким содержанием насыщенных жиров, медикаментозную терапию следует начинать в возрасте старше 8–10 лет. Целевой уровень ХС ЛНП при этом – < 3,5 ммоль/л	IIa	C

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена, 2020

Дополнение к лечению взрослых лиц с геСГХС

1. При противопоказаниях к статинам
2. При доказанной непереносимости статинов
3. При недостижении целевых уровней ЛПНП на фоне приема максимально рекомендованных (согласно инструкции по применению) или максимально переносимых доз статинов

Добавить:

- эзетимиб 10 мг/сут и/или
- ингибитор PCSK9

УУР IIa, УДД B

Определение непереносимости статинов (**выполнение всех перечисленных условий):**

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

Дополнение к лечению взрослых лиц с геСГХС

Выбор между эзетимибом или ингибиторами PCSK9

Ингибиторы PCSK9 ↓ ХС-ЛПН на 60%



↓ХС-ЛНП на 20%

эволокумаб 140 мг п/к 1 раз в 2 недели или
алирокумаб 75-150 мг п/к 1 раз в 2 недели

Эзетимиб
10 мг/сут

Дополнение к лечению взрослых лиц с гоСГХС

гоСГХС≥12 лет, не получающим ЛП аферез | **ГоСГХС с ЛП аферезом**

1 шаг — максимально подобранная терапия статинами

не достигнут ЦУ:

ХС-ЛНП > 2,5 ммоль/л при отсутствии ASCVD

ХС-ЛПНП > 1,5 ммоль/л при ASCVD

2 шаг — эзетимиб 10 мг/сут

3 шаг

и/или эволокумаб 420 мг п/к 1 раз в месяц	и/или эволокумаб 420 мг п/к 2 раз в месяц
только эволокумаб имеет показание для лечения гоСГХС с 12 лет УРР IIa, УДД B	в соответствии с графиком ЛП афереза пациентам с УРР IIa, УДД B

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

- каскадная плазмофильтрация
- липидная фильтрация
- гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов
- аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов
- иммуносорбция липопротеидов.

ЛП аферез				
гоСГХС, начиная с 7 лет, если не достигнут ЦУ: ХС-ЛНП > 2,5 ммоль/л при отсутствии ASCVD ХС-ЛПНП > 1,5 ммоль/л при ASCVD		геСГХС с ASCVD при недостаточной эффективности и/или непереносимости максимально возможной медикаментозной липидснижающей терапии в сочетании с диетой.	взрослый геСГХС с ASCVD + высокий уровнем Лп а > 60 мг/дл	геСГХС при отмене медикаментозной липидснижающей терапии в связи с беременностью при высоком риске СС осложнений
		Недостаточная эффективность медикаментозной липидснижающей терапии: 1. у пациентов ASCVD ХС-ЛНП > 4,1 ммоль/л после 6 месяцев максимально возможной медикаментозной липидснижающей терапии в сочетании с диетой; 2.При объективных доказательствах прогрессирования атеросклероза, даже несмотря на достижение более низких уровней ХС-ЛНП, а также имеют место рестенозы или реваскуляризирующие операции на сосудах противопоказаны или невозможны.		
регулярно длительно 1 раз в 1-2 недели		Лечение программно длительно 1 раз в 2-4 недели	Лечение программно длительно 1 раз в 2 недели	
УУР GPP		УРР1, УДДА	УРР1, УДДВ	УРР1, УДДС

Показания к аферезу липопротеидов

Показания	Класс	Уровень
Гомозиготная форма СГХС – абсолютное показание	I	A
Гетерозиготная форма СГХС, тяжелое течение. Недостаточный эффект от медикаментозной терапии; непереносимость лекарственных препаратов	I	A
Другие формы ГХС, рефрактерные к максимальной медикаментозной терапии у больных с ИБС	I	C
Гиперлипопротеидемия (а) (> 60 мг/дл) у больных с ИБС, особенно в сочетании с рефрактерной к терапии ГХС	I	B
Рефрактерная к терапии ГХС у больных, перенесших реваскуляризацию, с целью предотвращения рестенозов и окклюзий шунтов и стентов	IIa	C
Рефрактерная дислипидемия у беременных с высоким риском осложнений, особенно с наследственной формой дислипидемии, гипер Лп(а), выраженной гипервязкостью крови	I	C

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена, 2020

ЛП-аферез

пациентам, у которых после 6 месяцев комбинированной гиполипидемической терапии в максимально переносимых дозах не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП и/или Лп(а)

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена, 2020

Терапия дислипидемий у женщин

- Статины с целью вторичной профилактики назначают женщинам по тем же показаниям, что и мужчинам.
- Применение гиполипидемических препаратов противопоказано при планировании беременности, во время беременности и в период грудного вскармливания.

- Женщины репродуктивного возраста:

– во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции;
– женщины с СГХС должны получить консультацию по отмене гиполипидемических средств не позднее чем за 4 недели до прекращения предохранения от беременности и не должны принимать эти препараты до окончания грудного вскармливания;
– в случае незапланированной беременности женщина с СГХС должна незамедлительно прекратить прием любых гиполипидемических средств и проконсультироваться со своим лечащим врачом в отношении возможностей коррекции ДЛП без ущерба для развивающегося плода (диета, иммуносорбция ЛНП).

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена, 2020

№	Критерии качества динамического наблюдения пациента с геСГХС	УРР	УДД
1	Не реже 1 раза в год проведена 1 первичная и 1 повторная консультация кардиолога • с проведением биохимического анализ крови на определение АЛТ и • показателей липидного спектра (ОХ, ТГ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП),	I	С
2	Проведено обследование на выявление наличие ССЗ атеросклеротического генеза: • выполнено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий 1 раз в 2 года при стенозе менее 50%, по данным предыдущего исследования, 1 раз в год - при стенозе 50% и более, 1 раз в 6 месяцев - при наличии нестабильных атеросклеротических бляшек; • а также выполнено ЭхоКГ 1 раз в 5 лет при отсутствии аортального стеноза или начальном аортальном стенозе, по данным предыдущего исследования, 1 раз в год - при умеренном стенозе, 1 раз в 6 мес. - при тяжелом аортальном стенозе, • а также не реже чем 1 раз в год проведена оценка предтестовой вероятности ИБС и • при необходимости проведены нагрузочные и/или визуализирующие тесты для диагностики ИБС	I	С

№	Критерии качества динамического наблюдения пациента с геСГХС	УРР	УДД
3	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
4	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 (статин+эзетеми6+эволокума6**/алирокума6**) или проведены процедуры ЛП-афереза (при наличии показаний)	I	C