



Клинические рекомендации

# Липодистрофия тотальная врожденная

МКБ 10: **E 88.1**

Возрастная категория: **взрослые, дети**

ID:

Год утверждения: **2017 (1 раз в 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

- **Российское общество медицинских генетиков**

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации \_\_  
\_\_\_\_\_201\_ г.

Оглавление	
Ключевые слова .....	2
Список сокращений .....	2
Термины и определения .....	3
1. Краткая информация .....	3
2. Диагностика.....	7
3. Лечение .....	10
4. Реабилитация.....	111
5. Профилактика .....	111
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания .....	122
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	122
Список литературы.....	122
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	144
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	144
Приложение А3. Связанные документы .....	166
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента.....	177
Приложение В. Информация для пациентов .....	188
Приложение Г. ....	188

---

### **Ключевые слова**

- Липодистрофия тотальная врожденная
- Акромегалия
- Липоатрофия
- Псевдогипертрофия
- Гиперинсулинизм
- Гиперлипидемия

### **Список сокращений**

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЭКГ - электрокардиография

MAD - мандибулоакральная дисплазия

## **Термины и определения**

Липодистрофия тотальная врожденная - группа наследственных заболеваний, характеризуется генерализованным отсутствием подкожно-жирового слоя.

### **1. Краткая информация**

#### **1.1 Определение**

Липодистрофия тотальная врожденная представляет собой группу заболеваний, характеризующихся нарушением метаболизма в жировой ткани, клинически проявляющихся генерализованным отсутствием подкожно-жирового слоя, затруднением усвоения липидов, аномальным накоплением жира в других органах и нарушением их функций.

#### **1.2 Этиология и патогенез**

Все формы врожденной генерализованной липодистрофии являются аутосомно-рецессивными наследственными заболеваниями, различаются лишь генетические и молекулярные механизмы развития нарушений. У 80% больных обнаружены мутации в гене сейпина (BSCL2), у 95% больных обнаружены мутации двух генов: AGPAT2 и BSCL2. Мутации AGPAT2, как правило, выявляют у лиц, проживающих в Африке-южнее Сахары и Магриба (Марокко, Алжир и Тунис), иногда в странах Ближнего Востока

(например в Турции) и северной Европы. Мутации в BSCL2 встречаются у европейцев (Норвегия, Великобритания, Португалия и ее бывшие колонии, страны Средиземноморья) и ближневосточных арабов.

Причиной развития врожденной генерализованной липодистрофии является нарушение метаболизма в жировой ткани (в основном, подкожной клетчатке), обусловленное генетическими мутациями. В результате этого происходит атрофия крупнейшего жирового депо в организме, что, в свою очередь, расстраивает весь липидный обмен в целом; а поскольку метаболизм представляет собой сбалансированную систему, то нарушения затрагивают также обмен углеводов и белков. При врожденной генерализованной липодистрофии у больных наблюдается затрудненное усвоение липидов, поэтому повышается их уровень в крови и нагрузка на органы, участвующие в их метаболизме. В первую очередь, это печень, кроме того, происходит аномальное накопление жира в других органах – почках, миокарде, скелетных мышцах, что приводит к расстройству их функций.

Врожденная генерализованная липодистрофия типа 1 обусловлена мутацией гена AGPAT2, расположенного на 9-й хромосоме. Он кодирует особый белок-фермент 1-

ацилглицерол-3-фосфат-О-ацилтрансферазу 2, отвечающий за важный этап метаболизма жиров (фосфорилирование и старт образования фосфолипидов). Снижение активности фермента в результате дефектной структуры гена AGPAT2 приводит к нарушению усвоения липидов подкожной жировой клетчаткой, кроме того, это делает мембраны адипоцитов нестабильными из-за дефицита фосфолипидов. В результате всего этого развивается атрофия жировой ткани, происходит повышение уровня триглицеридов в крови, возникает отложение липидов в других органах, нарушается углеводный обмен с развитием сахарного диабета 2-го типа. Это и составляет клиническую картину врожденной генерализованной липодистрофии.

Форма заболевания 2-го типа развивается в результате мутации гена BSCL2, который расположен на 11-й хромосоме. Он кодирует белок под названием сейпин. Сейпин контролирует развитие и дифференцировку адипоцитов, поэтому дефекты его структуры, обусловленные мутацией BSCL2, приводят к нарушению этих процессов. Из-за этого формирование подкожной жировой клетчатки затрудняется на самых ранних этапах развития.

Врожденная генерализованная липодистрофия типа 3 обусловлена мутацией гена CAV1, локализованного на 7-й хромосоме. Продуктом его экспрессии является протеин кавеолин-1, принимающий активное участие в формировании кавеол – мембранных структур в виде инвагинаций и пузырьков, которые содержат на себе множество рецепторов и ферментов. Кавеолы принимают участие в поглощении липидов, формировании внутриклеточных липидных капель и межклеточных связей между адипоцитами. Нарушение структуры кавеолина-1 приводит к затруднению всех этих процессов и развитию врожденной генерализованной липодистрофии.

Врожденная генерализованная липодистрофия типа 4 вызывается мутацией гена PTRF, расположенного на 17-й хромосоме. Продукт данного гена, одноименный белок (polymerase and transcript release factor), является одним из факторов терминации трансляции, контролирующим образование ряда других протеинов, в частности, компонентов кавеол (белки кавеолин 1 и 3), поэтому механизм нарушений при этой форме патологии сходен с заболеванием 3-го типа. Особенностью мутации гена PTRF является тот факт, что страдают не только адипоциты, но также клетки скелетной мускулатуры и миокарда, поэтому эта форма патологии чаще других сопровождается мышечными нарушениями.

### **1.3 Эпидемиология**

Распространенность составляет 1:10 000 000 населения в США, 1:1 000 000 в Норвегии, 1:200 000 в Ливане; 1:500 000 в Португалии.

### **1.4 Кодирование по МКБ 10**

**Липодистрофия врожденная генерализованная ( E88.1):**

### **1.5 Классификация**

Небольшие различия в симптоматической картине патологии стертые и непостоянные, не позволяют надежно разделить клинические формы синдрома Берардинелли-Сейпа. Генетическая классификация на сегодняшний день остается единственно верной и точной, согласно ей выделяют 4 основные типа этого заболевания:

Врожденная генерализованная липодистрофия тип 1 – обусловлена мутацией гена AGPAT2, расположенного на 9-й хромосоме. Это приводит к дефекту структуры фермента 1-ацилглицерол-3-фосфат-О-ацилтрансферазы 2 адипоцитов, что и является причиной развития заболевания.

Врожденная генерализованная липодистрофия типа 2 – вызывается мутацией гена BSCL2, локализованного на 11-й хромосоме. В результате этого возникают дефекты в структуре белка сейпина, отвечающего за процессы дифференцировки адипоцитов и развитие жировой клетчатки.

Врожденная генерализованная липодистрофия типа 3 – причина этой патологии заключается в мутации гена CAV1. Он находится на 7-й хромосоме и кодирует белок кавеолин-1, отвечающий за формирование на поверхности адипоцитов особых образований – кавеол. Нарушение их структуры приводит к расстройству метаболической активности жировой ткани, причем не только в подкожной клетчатке, но и в костном мозге, что может иметь последствия для системы гемопоза.

Врожденная генерализованная липодистрофия типа 4 – вызвана мутацией гена PTRF, продуктом которого является один из белков-регуляторов трансляции. Этот ген расположен на 17-й хромосоме и посредством белка контролирует синтез нескольких других протеинов – в том числе и кавеолинов 1 и 3.

### **1.6 Клиническая картина**

*Минимальные диагностические признаки:*

Специфический фенотип- отсутствие подкожно-жировой клетчатки, особенно на нижних конечностях, псевдомаскулинизация у лиц женского пола.

*Большие диагностические критерии:*

- Липоатрофия на туловище, конечностях и лице. Врожденная липодистрофия может быть установлена при рождении. У некоторых пациентов лицо может быть нормальным при рождении, липоатрофия становится очевидной в течение первых месяцев жизни, что придает «спортивный» внешний вид больному вследствие псевдогипертрофии скелетных мышц (отсутствует жировая клетчатка).

- Акромегалоидные черты: высокорослость, мышечная гипертрофия, опережение костного возраста, прогнатизм (увеличение нижней челюсти), подчеркнутость костей орбитальных дуг, увеличение кистей рук и стоп, увеличение клитора у женщин и наружных половых органов у мужчин.

- Гепатомегалия (зависит от степени жировой дистрофии печени на ранних стадиях, а также цирроза печени в конце заболевания).

- Повышение концентрации в сыворотке триглицеридов до 80 г/л, а иногда ассоциируется с гиперхолестеринемией.

- Резистентность к инсулину. Увеличение в плазме концентрации инсулина и С-пептида начинается с первых лет жизни, сахарный диабет обычно развивается на втором десятилетии. Его ранние проявления- гиперпигментация естественных складок (паховая область, шея, подмышечные впадины).

*Малые диагностические критерии:*

- Гипертрофическая кардиомиопатия.

- Психомоторная заторможенность, интеллектуальные нарушения.

- Гирсутизм, гипертрихоз.

- Преждевременное половое созревание у лиц женского пола.

- Кисты в эпифизах и метафизах длинных трубчатых костей (встречаются в 8-20% случаев и часто диагностируются в течение второй декады, в основном наблюдаются у пациентов с мутациями *AGPAT2* ).

- Флебомегалия – выбухание вен нижних и верхних конечностей из-за отсутствия подкожного жира.

### *Особенности клинических проявлений в разные возрастные периоды.*

1. Неонатальный период и первый год жизни. При тяжелой форме возможна задержка внутриутробного развития. Крайне редко диагноз ставится при рождении – всегда в связи с наличием липоатрофии. В первый месяц жизни могут отмечаться нарушения роста или, наоборот, гигантизм, гепатомегалия, липоатрофия, дизморфизм лица, большой язык, задержка развития.

2. Детский возраст. Ускоренный рост, липоатрофия, задержка интеллектуального развития.

3. После 10 лет обычно формируется резистентность к инсулину и гиперинсулинизм, примерно в возрасте 15-20 лет может развиваться сахарный диабет с потерей веса, полиурией, полидипсией и астенией. На фоне жировой дистрофии печени формируются гепатомегалия и псевдогипертрофия скелетных мышц. Гиперпигментация естественных складок кожи проявляется с раннего возраста. Может формироваться интеллектуальная недостаточность – от мягкой (IQ 50-70) до умеренной (IQ 35-50); чаще всего она наблюдается при 2-м типе заболевания. Гипертрофическая кардиомиопатия чаще всего наблюдается при 4-м типе заболевания, выявляется у ¼ больных и приводит к сердечной недостаточности и преждевременной смерти.

## **2. Диагностика**

Диагностирование врожденной генерализованной липодистрофии чаще всего производится педиатром, так как симптомы заболевания можно заметить при рождении или в первые месяцы жизни ребенка. Основными методами диагностики являются физикальное обследование, лабораторные тесты крови и мочи, изучение наследственного анамнеза пациента и генетические анализы.

### **2.1 Жалобы и анамнез**

При изучении наследственного анамнеза пациента можно выявить случаи врожденной генерализованной липодистрофии среди его родственников и определить аутосомно-рецессивный характер наследования.

При осмотре выявляется практически полное отсутствие подкожной жировой клетчатки на всей поверхности тела, выраженное контурирование мышц, которые в большинстве случаев достаточно развиты. Характерный внешний вид больного – худое

«скелетированное» лицо на фоне развитой фигуры, заметные подкожные вены, курчавые темные волосы, увеличенный размер стоп и кистей рук, участки черного акантоза в области кожных складок.

## **2.2 Физикальное обследование**

Пальпация при врожденной генерализованной липодистрофии может выявить увеличение печени и иногда селезенки, что подтверждается ультразвуковыми исследованиями. В тяжелых случаях возникает цирроз печени с его характерными проявлениями – желтухой, асцитом, отеками.

## **2.3 Лабораторная диагностика**

Биохимический анализ крови выявляет гипертриглицеридемию, гипергликемию, повышенный уровень инсулина, глюкозотолерантный тест показывает резкое снижение всасывания углеводов тканями. Также в крови определяется общее повышение уровня липидов (гиперлипидемия), в основном за счет фракции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Если уровень глюкозы превышает 10 ммоль/л, то к проявлениям врожденной генерализованной липодистрофии присоединяются глюкозурия и повышение диуреза.

**Рекомендуется** проведение ДНК диагностики методом прямого секвенирования последовательностей ассоциированных с заболеванием генов (AGPAT2, BSCL2, CAV1 и PTRF) для выявления мутаций с целью планирования потомства и проведения инвазивной пренатальной диагностики.

**Уровень убедительности рекомендаций D** (уровень достоверности доказательств – 4)

## **2.4 Инструментальная диагностика**

- **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования почек, позволяющего выявить нарушение их функций вплоть до хронической почечной недостаточности.

**Уровень убедительности рекомендаций D** (уровень достоверности доказательств – 4)



**Рекомендуется** проведение эхокардиографии, позволяющей выявить увеличение размеров сердца (кардиомегалия), которое может при прогрессировании заболевания смениться дилатационной кардиомиопатией с развитием сердечной недостаточности.

**Уровень убедительности рекомендаций D** (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** проведение электрокардиографии, позволяющей выявить расширение комплекса QRS и нарушение реполяризации миокарда, аритмии различного типа.

**Уровень убедительности рекомендаций D** (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** проведение инвазивной пренатальной диагностики во время беременности (биопсия ворсин хориона или амниоцентез) с последующей ДНК диагностикой материала плода, позволяющей выявить специфичный генный дефект патогномичный типу врожденной генерализованной липодистрофии в семье.

**Уровень убедительности рекомендаций D** (уровень достоверности доказательств – 4)

## **2.5 Иная диагностика**

- **Рекомендуется** консультация врача-эндокринолога, врача-гастроэнтеролога (при наличии гепатомегалии), врача-кардиолога (при наличии кардиомегалии, нарушений сердечного ритма), врача-гинеколога (при наличии гирсутизма, гипертрихоза, преждевременного полового созревания)

**Уровень убедительности рекомендаций D** (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** консультация врача-генетика с целью планирования потомства в браке.

**Уровень убедительности рекомендаций D** (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** консультация врача-гинеколога с целью проведения инвазивной пренатальной диагностики.

**Уровень убедительности рекомендаций D** (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** консультация врача-психотерапевта с целью оказания психотерапевтической помощи семьям с возможностью социальной адаптации больного врожденной генерализованной дистрофией.

**Уровень убедительности рекомендаций D** (уровень достоверности доказательств – 4)

### **Дифференциальный диагноз.**

- В периоде новорожденности дифференцировать с: прогерией, нейрометаболическими лизосомальными болезнями – Гоше 2-го типа, болезнью Краббе, синдромом Рассела, лепречаунизмом, семейной парциальной липодистрофией, инсулин-зависимым сахарным диабетом, приобретенными липодистрофиями, мандибулоакральной дисплазией (MAD), Хатчинсона-Гилфорда синдромом.

- В зрелом возрасте необходимо дифференцировать с приобретенной частичной липодистрофией, липодистрофией, связанной с ВИЧ, приобретенной генерализованной липодистрофией (Lawrence синдром).

## **3. Лечение**

### **3.1 Консервативное лечение.**

Специфического лечения этого состояния не существует, возможна лишь симптоматическая терапия для уменьшения проявлений заболевания и предупреждения развития осложнений..

- **Рекомендуется** с целью снижения нагрузки на организм при врожденной генерализованной липодистрофии назначение диеты с пониженным содержанием жиров, которой больной должен придерживаться на протяжении всей жизни. Традиционные гиполипидемические средства (например, аторвастатин) при этом заболевании в ряде случаев являются неэффективными.

**Уровень убедительности рекомендация D** (уровень достоверности доказательств 3, 4)

- **Рекомендуется** назначение гепатопротекторов при гепатомегалии.

**Уровень убедительности рекомендация D** (уровень достоверности доказательств 3, 4)

- **Рекомендуется** для лечения гипергликемии гипогликемические средства (меглитинида, бигуаниды).

**Уровень убедительности рекомендация D** (уровень достоверности доказательств 3, 4)

- **Рекомендуется** при умственной отсталости работа с психологом и занятия с ребенком по особой программе.

**Уровень убедительности рекомендация D** (уровень достоверности доказательств 3, 4)

- **3.2 Хирургическое лечение**
- **Рекомендуется** во взрослом возрасте косметологические процедуры и пластические операции для коррекции чрезмерно худого лица.

**Уровень убедительности рекомендация D** (уровень достоверности доказательств 3, 4)

### **3.3 Иное лечение**

#### **4. Реабилитация**

Не применяется.

#### **5. Профилактика**

##### **5.1 Профилактика**

Медико-генетическое консультирование при планировании потомства.

## 5.2. Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение дерматолога, эндокринолога, гастроэнтеролога, генетика.

## 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

### Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности доказательств
	Выполнен анализ крови на липидный профиль: холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности.	3,4	D
	Выполнен анализ крови биохимический: общий белок, белковые фракции, глюкоза, креатинин, мочевая кислота, билирубин общий, аланин-аминотрансфераза, аспартат-аминотрансфераза.	3,4	D
	Выполнен анализ крови на уровень инсулина.	3,4	D
	Проведена электрокардиография	3,4	D
	Проведена эхокардиография	3,4	D
	Проведено УЗИ органов брюшной полости и малого таза	3,4	D

### Список литературы

1. Атлас редких болезней под. ред. А.А.Баранова, Л.С.Намазовой-Барановой. - М.Педиатр, 2013. – 54-57 с.

2. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Атлас-справочник. – М.: Авторская академия, 2007. – 141-142 с.
3. Наследственные болезни: справочник под ред. Л.О.Бадаляна – Ташкент.: Медицина, 1980. – 69-70 с.
4. К.Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смит; атлас-справочник–Москва. Педиатр. 2011.– 722-723 с.
5. Agarwal A.K., Garg A. Genetic disorders of adipose tissue development, differentiation, and death. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006. 7. – 175-199 с.
6. Ebihara K., Kusacabe T., Hirata M., Masuzaki H., Miyanaga F., Kobayashi N., et al. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *G Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92; 532-541
7. Fu M., Kazlauskaitė R., Baracho Mde F., Santos M.G. et al. Mutations in Gng3lg and AGPAT2 in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy and Brunzell syndrome: phenotype variability suggests important modifier effects. *G Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89; 2916 – 2922.
8. Hayashi Y.K., Matsuda C., Ogawa M., et al. Human PTFR mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *G Clin Invest.* 2009; 119; 2623-2633.
9. Kim C.A., Delepine M., Boutet E., et al. Association of homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *G Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93; 1129 – 1134.
10. Magre G., Delepine M., Khallouf E., Gedde – Dahl T., et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet.* 2001; 28; 365 – 730.
11. Magre G., Delepine M., van Maldegrem L., Robert G.G. et al. Prevalence of mutations in AGPAT2 among human lipodystrophies. *Diabetes.* 2003; 52; 1573 – 1578.
12. Miranda D. M., Wagchenberg B. L., Calsonari M. R., et al. Novel mutations of the BSCL2 and AGPAT2 genes in 10 families with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 71; 512 – 517.

13. van Maldegrem L., Magre G., Khallouf T.E., et al. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. G Med Genet.2002; 39; 722 - 733.

14. Windpassinger C., Auer - Grumbach M., Irobi G., et al. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. Nat Genet. 2004;36; 271 - 276.

### **Приложение А1. Состав рабочей группы**

1. Храмихина Светлана Сергеевна – врач-генетик , заведующая медико-генетической консультацией ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр», главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства Здравоохранения Республики Мордовия. Конфликт интересов отсутствует.

### **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

#### **Целевая аудитория клинических рекомендаций:**

1. Врачи-специалисты: генетики, педиатры, неонатологи, эндокринологи;
2. Ординаторы и слушатели циклов повышения квалификации по указанным специальностям.

#### **Таблица 1- Уровни достоверности доказательств**

<b>Уровни достоверности доказательств</b>	<b>Описание</b>
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок

2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например, описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

**Таблица 2 – Уровни убедительности рекомендаций**

<b>Уровень убедительности доказательств</b>	<b>Характеристика показателя</b>
<b>A</b>	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов  или  группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
<b>B</b>	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов  или  экстраполированные доказательства из исследований,

	оцененных как 1++ или 1+
С	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов;  или  экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4;  или  экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

### **Порядок обновления клинических рекомендаций**

Рекомендации в предварительной версии рецензируются независимыми экспертами. Комментарии, полученные от экспертов, систематизируются и обсуждаются членами рабочей группы. Вносимые в результате этого изменения в рекомендации или причины отказа от внесения изменений регистрируются.

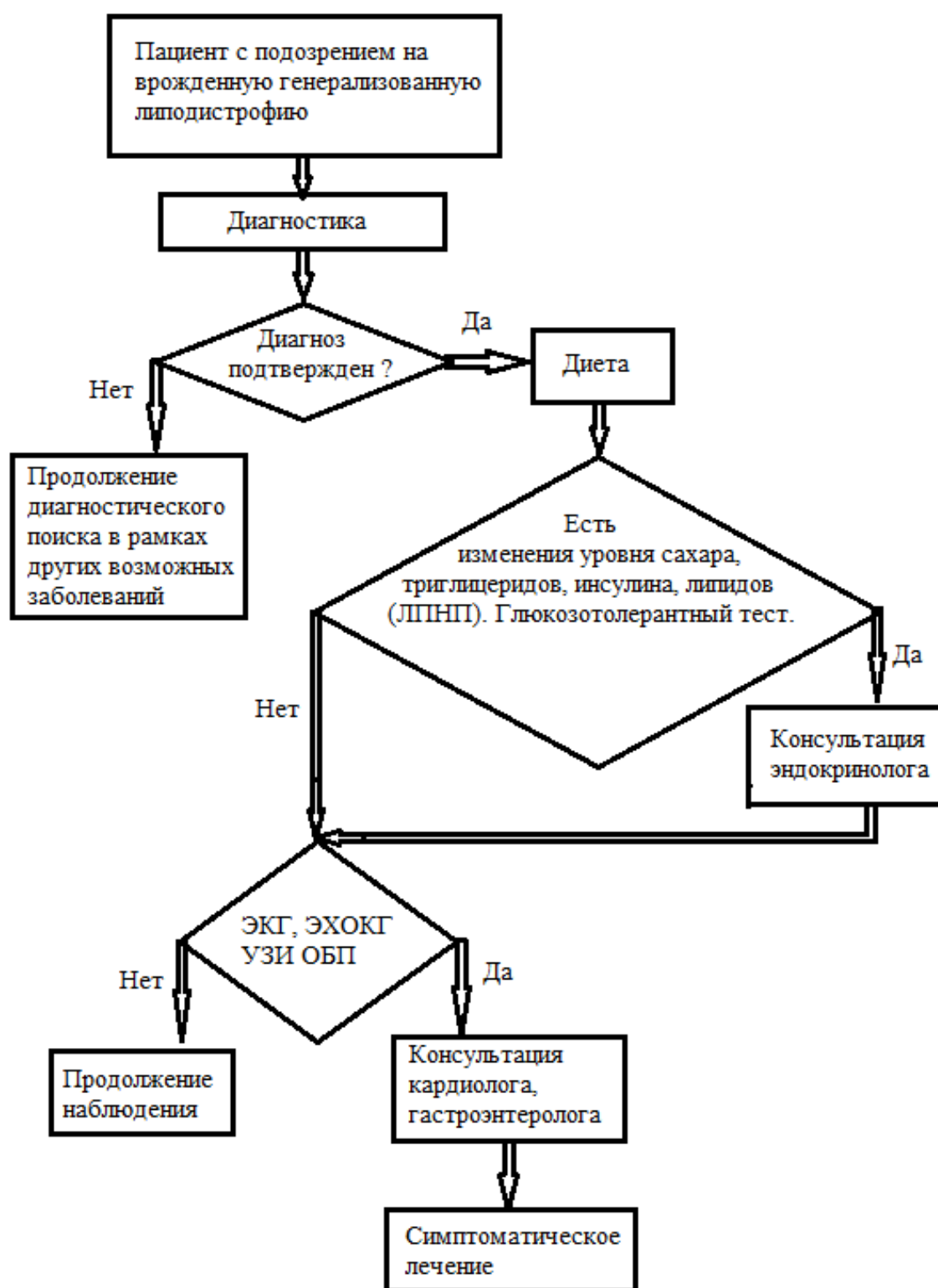
Предварительная версия рекомендаций выставляется для обсуждения на сайте ФГБУ «Медико-генетический научный центр» Минздрава России для того, чтобы лица, не участвующие в разработке рекомендаций, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно анализируются членами рабочей группы.

### **Приложение А3. Связанные документы**



## Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



## **Приложение В. Информация для пациентов**

1. С целью предупреждения повторного случая врожденной генерализованной липодистрофии в семье рекомендуется медико-генетическое консультирование и проведения инвазивной пренатальной диагностики.

## **Приложение Г.**