



ДЕФИЦИТ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ: классификация, диагностика, лечение

Библиографический обзор

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) – прогрессирующее наследственное заболевание в основе которого лежит дефект гена LIPA, кодирующего фермент лизосомную кислотную липазу, приводящий к накоплению эфиров холестерина и триглицеридов в органах и тканях. Выделяют две основные формы ДЛКЛ: инфантильная (болезнь Вольмана) – с манифестацией в первые 6 месяцев жизни и болезнь накопления эфиров холестерина, с дебютом в возрасте старше 6 месяцев (наиболее часто в 2-5 лет). Распространенность ДЛКЛ составляет в среднем 1:40000-1:300000 живых новорожденных. ДЛКЛ до недавнего времени считалось неизлечимым заболеванием. Пациенты получали симптоматическое лечение, которое могло облегчить проявления заболевания, но не останавливало болезнь. В июле 2021 года ДЛКЛ было включено в Перечень тяжелых жизнеугрожающих и хронических заболеваний. Фонд «Круг добра» обеспечивает детей с ДЛКЛ зарегистрированным в России препаратом Себелипаза альфа. Благодаря фонду пациенты теперь могут своевременно получить необходимую лекарственную терапию и медицинскую помощь в любом регионе России.

Республиканская научная медицинская библиотека, в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения ДНР от 17.04.2024 № 697 «О взаимодействии с Фондом поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра», подготовила библиографический обзор литературы, освещающей проблемы ДЛКЛ, в который вошли клинические рекомендации, а также статьи из профессиональных медицинских журналов за 2018-2024 гг.

Заказать полнотекстовые документы, предложенные в обзоре, можно по электронной почте: med_library_don@mail.ru.

1. **Другие нарушения накопления липидов** (Дефицит лизосомной кислой липазы) : клинические рекомендации // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. – URL : https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/354_2.

В клинических рекомендациях представлены: краткая информация по заболеванию (группы заболеваний); диагностика заболевания; лечение, включающее медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения; организация оказания медицинской помощи, а также критерии оценки качества медицинской помощи. В качестве приложений предложены справочные материалы способов применения и доз лекарственных препаратов, алгоритм действий врача, шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.

2. **Клинические рекомендации** по ведению детей с дефицитом лизосомной кислой липазы / И. В. Анисимова, М. Б. Албегова, М. Э. Багаева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 337-354.

Представлены эпидемиологические данные и особенности этиопатогенеза двух фенотипических форм дефицита лизосомной кислой липазы – болезни Вольмана и болезни накопления эфиров холестерина. Подробно описаны клинические характеристики быстро прогрессирующей формы и медленно развивающейся болезни накопления эфиров холестерина. Особое внимание уделено ключевым вопросам дифференциально-диагностического поиска, приведены рекомендации по лечению, основанные на принципах доказательной медицины. Отмечено, что своевременная диагностика и назначение патогенетической терапии на ранних стадиях болезни определяют благоприятный прогноз и улучшают качество жизни больных детей, предотвращая развитие цирроза печени.

3. **Туманова, Е. Л.** Дефицит лизосомной кислой липазы: клиническая и патоморфологическая характеристика / Е. Л. Туманова, А. Н. Горяйнова, А. Н. Гришина // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 3. – С. 6-9.

Представлены результаты отечественных исследований морфологических признаков ДЛКЛ у детей. В России накоплен опыт диагностики и ведения таких пациентов. С учетом тесной взаимосвязи клинической и патоморфологической картины ДЛКЛ необходимы как можно более ранняя диагностика этого редкого заболевания и своевременное назначение заместительной ферментной терапии. Ключом к ранней идентификации ДЛКЛ и ранней постановке диагноза являются высокий уровень липопротеинов низкой плотности, низкий уровень липопротеинов высокой плотности в течение длительного периода времени и повышенные уровни трансаминаз. Отмечено, что ДЛКЛ характеризуется прогрессирующим нарушением функций печени, часто приводящим к трансплантации. Для любого течения болезни характерно наличие стеатоза, нередко в сочетании с фиброзом и циррозом.

4. **Бевз, А. С.** Дефицит лизосомной кислой липазы: особенности манифестации у пациентов Московской области / А. С. Бевз, Т. А. Бокова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – № 1. – С. 120-125.

Дана оценка ранним клиническим и лабораторным симптомам ДЛКЛ, срокам манифестации и установления диагноза у пациентов Московской области. Отмечено, что диагностика ДЛКЛ затруднена в связи с частым бессимптомным течением или неспецифической клиникой. У большинства детей заболевание манифестирует в раннем возрасте (до 3-5 лет), а наиболее частыми симптомами являются повышение печеночных трансаминаз и гепатоспленомегалия. Активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, как правило, не превышает 2-3 норм. Характерные для ДЛКЛ признаки выявляются случайно при обследовании по поводу других заболеваний. Установлено, что основным современным методом диагностики ДЛКЛ является энзимодиагностика и ДНК-диагностика. При наличии у ребенка гепатолиенального синдрома, стойкого повышения маркеров цитолиза и дислипидемии следует

проявлять настороженность и своевременно проводить необходимые диагностические обследования для исключения ДЛКЛ

5. **Бокова, Т. А.** Дефицит лизосомной кислой липазы – орфанное заболевание в практике педиатра / Т. А. Бокова, Е. В. Чибрина // РМЖ. – 2021. – Т. 29, № 4. – С. 31-34.

Представлено клиническое наблюдение семейного случая ДЛКЛ. У двух сестер заболевание было заподозрено при обращении в стационар с диагнозом «Острый обструктивный бронхит», когда были выявлены повышенные ферменты печени, дислипидемия и гепатомегалия в обоих случаях. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует скрытый, практически бессимптомный характер течения заболевания у пациентов с формой ДЛКЛ до момента их госпитализации с интеркуррентным заболеванием. Подчеркнуто, что ДЛКЛ необходимо включать в дифференциальную диагностику схожих по клинической картине заболеваний (гепатиты неясной этиологии, криптогенный цирроз, гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии, метаболический синдром, болезнь Вильсона и др.).

6. **Болезнь Вольмана** – тяжелая младенческая форма дефицита лизосомной кислой липазы / А. В. Дегтярева, А. А. Пучкова, С. И. Жданова, Д. Н. Дегтярев // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 42-51.

Представлено редкое быстро прогрессирующее заболевание, своевременная диагностика и специфическая терапия которого высокоэффективны и в настоящее время доступны на территории РФ. Болезнь Вольмана представляет собой орфанное заболевание, которое может проявиться в периоде новорожденности, ассоциировано с высоким риском серьезных осложнений и летальным исходом. Начальные симптомы данного заболевания неспецифичны, в связи с чем болезнь часто пропускают под маской других заболеваний. Учитывая обнадеживающие результаты современных методов лечения, данное заболевание необходимо исключать у любых новорожденных и детей первых месяцев жизни с рецидивирующей рвотой и/или диареей, отставанием в физическом развитии, гепатоспленомегалией синдромом мальабсорбции неясной этиологии. Одним из патогномичных признаков болезни Вольмана является увеличение и кальцификация надпочечников.

7. **Дефицит лизосомной кислой липазы** – недооцененная причина гиперхолестеринемии у детей / И. И. Пшеничникова, И. Н. Захарова, Е. В. Скоробогатова [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 250-255.

Представлен клинический случай пациентки в возрасте 3 лет. В результате молекулярно-генетического исследования у нее была обнаружена мутация в экзоне 8 гена LIPA. Также было установлено, что оба родителя девочки имеют данный тип мутации в гетерозиготном состоянии. Пациентке был назначен прием препарата Себелипаза альфа из расчета 1 мг/кг 1 раз в 14 дней. Переносимость лечения была хорошей. Благодаря ранней верификации диагноза и своевременно начатой патогенетической терапии прогноз течения ДЛКЛ, продолжительность и качество жизни ребенка были признаны благоприятными. Отмечено, что повышение осведомленности врачей наряду с внедрением эффективных скрининговых программ по своевременному выявлению дислипидемии у детей способствуют своевременной диагностике заболевания и раннему началу патогенетической терапии, что позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов с ДЛКЛ и улучшить качество их жизни.

8. **Клинический случай дефицита лизосомной кислой липазы** – болезни накопления эфиров холестерина / Е. В. Савельева, А. П. Пахомов, А. А. Вялкова [и др.] // Лечащий Врач. – 2022. – Т. 25, № 9. – С. 56-60.

Рассмотрен клинический случай ДЛКЛ – болезни накопления эфиров холестерина, наследственного дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у 10-летнего ребенка. Представлены современные подходы к ведению пациентов детского возраста с данной патологией. Отмечено, что особенностью данного клинического случая является сочетание трех ферментопатий (дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов, дефицит лизосомной

кислой липазы, снижение функциональной активности белка UDP – глюкозилтрансферазы). Трудностью дифференциальной диагностики в дебюте заболевания являлось преобладание неспецифических симптомов болезни: лихорадка до фебрильных цифр, рвота, диарея – на фоне лекарственной терапии, желтушность кожных покровов и склер, темный цвет мочи, гепатоспленомегалия.

9. **Лоскутова, С. А.** Дефицит лизосомной кислой липазы: болезнь накопления эфиров холестерина у ребенка раннего возраста. Клинический случай / С. А. Лоскутова, Т. В. Белоусова, А. Б. Никулина // Медицинский совет. – 2018. – № 2. – С. 238-241

Представлен клинический случай верификации ДЛКЛ в виде частой ее формы – болезни накопления эфиров холестерина у ребенка 5-летнего возраста. Отмечено, что пациентам с ДЛКЛ показана пожизненная ферментная заместительная терапия рекомбинантной лизосомной кислой липазой. Проведенные исследования показали высокую эффективность и безопасность применения Себелипазы альфа при ДЛКЛ. При болезни накопления эфиров холестерина препарат назначается из расчета 1 мг/кг 1 раз в 2 недели в/в капельно, при болезни Вольмана доза может составлять 3 мг/кг, и препарат в некоторых случаях вводится еженедельно.

10. **Дефицит лизосомной кислой липазы** у девочки 12 лет. Клинический случай / О. П. Яковлева, Д. В. Лишке, С. Н. Перевошикова, О. В. Демина // Актуальные вопросы педиатрии : материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, Пермь, 12-13 апреля 2024 г.. – Пермь, 2024. – С. 183-186.

Представлен клинический случай диагностики болезни накопления эфиров холестерина у пациентки в возрасте 12 лет. Клинический случай демонстрирует возможности своевременно назначенной заместительной ферментной терапии Себелипазой альфа в профилактике прогрессирования болезни, развития фиброза, цирроза печени, вовлечения в патологический процесс других органов и систем. Фермент вводится из расчета 1 мг/кг в виде внутривенных инфузий каждые 14 дней. Препарат обеспечивается фондом «Круг добра». На фоне проводимой заместительной ферментной терапии и приема гепатопротектора урсодезоксихолевой кислоты исчезли жалобы на боли в животе, улучшился аппетит. Расширения вен пищевода, наблюдаемого при ДЛКЛ на стадии формирования фиброза печени и портальной гипертензии, у пациентки не выявлено, диагностированы эндоскопические признаки катарального гастрита и дуоденита.

11. **Болезнь накопления эфиров** холестерина, собственное клиническое наблюдение семейного случая заболевания / А. В. Налетов, А. И. Хавкин, Д. И. Масюта [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – № 3 (223). – С. 154-158.

Представлены современные сведения о заболевании, описаны наиболее характерные клиничко-лабораторные признаки, особенности ферментной заместительной терапии, исходы и прогноз у детей. Приводится собственное клиническое наблюдение семейного случая болезни накопления эфиров холестерина, диагностированного у родных братьев. Отмечено, что низкая распространенность, неспецифичность клиничко-лабораторных признаков болезни объясняют ее недостаточную диагностику. Проявления заболевания со стороны печени могут быть ошибочно приняты за более распространенные заболевания – неалкогольный стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени. Подчеркнуто, что раннее распознавание и диагностика лиц с ДЛКЛ является необходимым условием для выработки соответствующей тактики лечения с назначением ферментной заместительной терапии.

12. **Власов, Н. Н.** Семейный случай дефицита кислой липазы / Н. Н. Власов, Е. А. Корниенко, О. А. Мирощенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 8 (168). – С. 95-100

Рассмотрен семейный случай дефицита кислой липазы у девочки в возрасте 5 лет и 2 месяцев и ее младшего брата 3 лет. Болезнь сопровождалась умеренной гепатомегалией с рождения, позднее повысились сывороточные аминотрансферазы и наблюдалась дислипидемия. Старшему ребенку была проведена биопсия печени. Морфологическое исследование печени

показало микровезикулярный стеатоз с отчетливой тенденцией к формированию микронодулярного цирроза печени и кристаллы холестерина в гепатоцитах. Диагноз был подтвержден снижением активности кислой липазы в лейкоцитах и при мутационном анализе гена LIPA. Отмечено, что болезнь следует подозревать у детей при наличии гепатомегалии, повышении трансаминаза и дислипидемии. При этом заболевании разработана фермент-заместительная терапия, которая в процессе лечения устраняет ДЛКЛ.

13. Прогрессирующее заболевание печени: дефицит лизосомной кислой липазы (клинические наблюдения) / Н. В. Агеева, И. А. Агапова, Е. Л. Амелина [и др.] // РМЖ. – 2018. – Т. 26, № 5(2). – С. 96-103.

Приведены два клинических наблюдения ДЛКЛ: пациентки с болезнью накопления эфиров холестерина и пациента с инфантильной формой ДЛКЛ. Оба случая демонстрируют крайне неблагоприятный прогноз заболевания и важность своевременной диагностики. В первом клиническом наблюдении ухудшение состояния пациентки, прогрессирование повреждения печени и развитие цирроза привели к решению о необходимости планирования трансплантации печени в возрасте 14 лет. Назначение Себелипазы альфа привело к нормализации обмена липидов, уровня общего холестерина, стабилизации состояния печени, улучшению общего состояния и качества жизни. Во втором случае смерть пациента наступила в течение 1 мес. и 13 дней с момента возникновения первых симптомов болезни. Верный диагноз был установлен посмертно, хотя подозрение относительно ДЛКЛ как причины тяжелого состояния ребенка возникло еще при жизни пациента на основании обнаружения кальцификации надпочечников.

14. Грешнякова, В. А. Дефицит лизосомной кислой липазы в практике врача-инфекциониста: клинические наблюдения / В. А. Грешнякова, Л. Г. Горячева, Н. Ю. Макаревская // РМЖ. – 2022. – № 5. – С. 40-45.

Представлены клинические наблюдения пациентов с ДЛКЛ, протекавшим «под маской» герпетической патологии. Первое наблюдение демонстрирует тяжелую инфантильную форму ДЛКЛ, диагностированную у ребенка с цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией. Во втором случае у ребенка с внутриутробной ЦМВ-инфекцией с поражением печени, не отвечавшего на стандартную терапию, при углубленном обследовании диагностирована фоновая орфанная патология – ДЛКЛ в форме болезни накопления эфиров холестерина. Назначение патогенетической ферментозаместительной терапии способствовало улучшению самочувствия, прибавке массы тела, уменьшению размеров печени, практически полной нормализации уровня печеночных трансаминаз. В третьем наблюдении показан путь к диагностике ДЛКЛ на фоне персистирующих вируса Эпштейна-Барр и ЦМВ, отвлекавших от поиска первопричины поражения печени. Во всех случаях первым специалистом, столкнувшимся с проявлениями заболевания и заподозрившим наличие наследственной патологии, был инфекционист.

15. Дефицит лизосомной кислой липазы у детей / М. В. Будылина, И. Н. Егорова, И. Е. Иванова, А. В. Контаурова // Здравоохранение Чувашии. – 2021. – № 3. – С. 3-10.

Рассмотрен случай ДЛКЛ у ребенка 7,5 лет. Описаны этиология, патогенез, клиника и диагностика патологии, возможности современных генетических методов подтверждения диагноза, особенности терапии. Девочка с 2 лет наблюдалась гастроэнтерологом по месту жительства с диагнозами «Гепатит неуточненный», «Воспалительная болезнь печени неуточненная» и получала курсами препараты урсодезоксихолевой кислоты. В связи с неясной этиологией поражения печени и нарушением обмена липидов были рекомендованы консультации генетика, проведение тандемной масс-спектрометрии для диагностики наследственных болезней обмена веществ и обследование на дефицит кислой липазы. На компьютерной томографии органов брюшной полости выявлена картина умеренной гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы печени со снижением ее денситометрических показателей, признаки вторичных изменений поджелудочной железы. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости выявила диффузно-фиброзные изменения паренхимы печени, гепатомегалию. Девочке установлен диагноз ДЛКЛ.

16. **Дефицит лизосомной кислой липазы:** анализ применения ферментной заместительной терапии / Н. А. Полянская, А. А. Горбунова, Е. Б. Павлинова [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2022. – Т. 5, № 3. – С. 270-276.

Представлен опыт лечения и динамика клинико-биохимических показателей у двух пациентов с дефицитом ДЛКЛ на фоне применения ферментной заместительной терапии. Отмечено, что поводом к углубленному обследованию пациентов послужили периорбитальные «тени интоксикации», увеличение размеров печени и селезенки, выявленные при диспансеризации, длительно сохраняющийся субфебрилитет. Неспецифические клинические проявления заболевания потребовали расширенного диагностического поиска. Диагноз ДЛКЛ, подтвержденный результатами молекулярно-генетического исследования, был поставлен в возрасте 7 и 12 лет. В обоих клинических наблюдениях назначение патогенетически обоснованной терапии обеспечило положительную динамику в виде улучшения показателей физического развития, сокращения размеров печени и селезенки, стойкого купирования синдрома цитолиза. Рассмотрены сложности, с которыми может столкнуться практикующий врач при мониторинге пациентов с ДЛКЛ, получающих патогенетическую терапию.

Составитель:

Доценко Е. Г.

Ответственный за выпуск:

Ладвинская А. А.