ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
Кафедра педиатрии ИПО

Зав. Кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., доцент Киселева Н.Г.

Реферат на тему:
«Дефицит лизосомной кислой липазы»

Выполнила: врач-ординатор Иванникова А.С.

Красноярск, 2022 г.

Содержание:

1. Список сокращений.....	4
2. Определение заболевания, этиология и эпидемиология.....	5
3. Фермент лизосомная кислая липаза, его значение и функция.....	5-6
4. Патогенез заболевания.....	6
5. Фенотипические формы заболевания.....	6-7
6. Клиническая картина болезни Вольмана.....	7
7. Клиническая картина БНЭХ.....	8
8. Сравнение проявлений болезни Вольмана и БНЭХ.....	8
9. Диагностика заболевания.....	8
10. Пренатальная диагностика.....	8
11. Лабораторная диагностика.....	9
12. Инструментальная диагностика.....	9
13. Консультация узких специалистов.....	9-10
14. Дифференциальная диагностика.....	10
15. Лечение.....	10
16. Патогенетическая терапия.....	10-11
17. Симптоматическое лечение.....	11
18. Хирургическое лечение.....	11
19. Прогноз заболевания.....	11
20. Заключение.....	12
21. Список литературы.....	13

Список сокращений.

ДЛКЛ - дефицит лизосомной кислой липазы
ЛКЛ - лизосомную кислую липазу
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
ЛПВП - липопротеины высокой плотности
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БВ – болезнь Вольмана
БНЭХ - болезнь накопления эфиров холестерина
ЭХ – эфиры холестерина
ЛДГ – лактатдигидрогеназа
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
МНО – международное нормализованное отношение
АКТГ – адренокортикотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ФЗТ - ферментная заместительная терапия

Введение.

В 1882 г. французский врач Филипп Гоше впервые описал неизвестное ранее заболевание у 32-летней женщины с выраженной спленоомегалией и необычными большими клетками в селезенке. Болезнь Гоше стала первым из описанных заболеваний, относящихся к лизосомным болезням накопления, и дала толчок последующему изучению энзимных, генетических и молекулярных нарушений в данной группе. Открытие Филиппа Гоше позволило составить фенотипическую характеристику сходных заболеваний и обосновать заместительную ферментную терапию.

На сегодняшний день известно свыше 50 лизосомных болезней накопления, вошедших в перечень орфанных (редких). Термин «орфанные заболевания» появился в 1983 г. в США. Орфанные заболевания имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, встречаются в среднем с частотой 1/75 000 (частота ряда орфанных заболеваний – 1/350 000–1/700 000) и отличаются неблагоприятным прогнозом. Наиболее изученными считаются лизосомные болезни накопления липидов: болезнь Гоше, болезнь Ниманна – Пика и дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ).

ДЛКЛ у младенцев впервые был описан в 1956 г. А. Abramov, S. Schorr и М. Wolman. В 1961 г. М. Wolman, V.V. Sterk, S. Gatt, М. Frenkel дали полное клиническое описание болезни у трех sibсов. Болезнь получила название болезни Вольмана в честь невролога Moshe Wolman (1914–2009). В 1963 г. был описан относительно благоприятный вариант течения ДЛКЛ – болезнь накопления эфиров холестерина. В 1969 г. А.Д. Patrick и В.Д. Lake, а в 1972 г. J.A. Burkle, W.K. Schubert, Н.Р. Sloan и D.S. Fredrickson установили причину болезни: дефицит фермента кислой липазы в лизосомах обусловлен мутацией гена LIPA, локализованного на 10-й хромосоме, локус 10q23.2–23.3. Врожденный ДЛКЛ в 1990 г. был подробно описан и у крыс. В 2015 г. был зарегистрирован препарат для заместительной ферментной терапии себелипаза-альфа (Канума), позволивший значительно улучшить прогноз болезни.

ДЛКЛ до настоящего времени остается мало изученным не только в нашей стране, но и за рубежом. Не случайно каждый вновь описанный подтвержденный случай ДЛКЛ тщательно анализируется для уточнения клинических и морфологических особенностей течения у детей. Генетический анализ не является ведущим в диагностике ДЛКЛ, поскольку описано свыше 40 мутаций гена LIPA. Основным подтверждением диагноза служит определение активности лизосомной кислой липазы в сухих пятнах крови.

Определение заболевания, этиология и эпидемиология.

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) – хроническое прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит дефект гена *LIPA*, кодирующего лизосомную кислую липазу (ЛКЛ), приводящее к накоплению сложных эфиров холестерина и триглицеридов в печени, селезенке, стенках кровеносных сосудов и других тканях.

Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание лизосомального накопления. Ген *LIPA*, кодирующий лизосомную кислую липазу (гидролазу эфиров холестерина), расположен на хромосоме 10, имеет 10 экзонов. Пациенты с ДЛКЛ являются, как правило, либо гомозиготами, либо сложными гетерозиготами по мутациям гена *LIPA*. У некоторых пациентов могут иметь место скрытые мутации. К настоящему времени обнаружено более 40 мутаций, связанных с нарушением функции фермента. Наиболее тяжелые повреждения, такие как нонсенс-мутации, перестройки гена, мутации со сдвигом рамки считывания, как правило, выявляют при тяжелых формах заболевания.

Частота ДЛКЛ составляет в среднем 1:40000 – 1:300000 живых новорожденных. Частота встречаемости младенческой формы заболевания в 2–2,5 раза ниже и составляет 1 на 100 000–500 000 живорожденных новорожденных. Частота встречаемости ДЛКЛ в России составляет примерно 1:70 000 новорожденных.

Фермент лизосомная кислая липаза, его значение и функция.

Лизосомная кислая липаза является ключевым ферментом, участвующим в обмене липидов, катализирующим гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов из ЛПНП в лизосомах, обеспечивая клетки свободным холестерином. В свою очередь свободный холестерин участвует в синтезе компонентов клеточных мембран, стероидных гормонов и желчных кислот.

Холестерин составляет до 30–40% общего количества липидов клетки, 60–80% распределены в плазматической мембране, 0,5–1,0% холестерина входят в структуру эндоплазматического ретикулаума. При ДЛКЛ эфиры холестерина кумулируются в различных органах и тканях (печени, селезенке, эпителии кишечника, лимфатических узлах, надпочечниках, эндотелии капилляров, клетках макрофагально-моноцитарной системы).

В норме после связывания с рецептором на поверхности клетки ЛПНП, в составе которых, как известно, большая часть холестерина находится в виде эфиров холестерина, проникают в клетку, транспортируются внутри эндосомы, сливаются с лизосомой, где фермент лизосомная кислая липаза осуществляет гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов до свободного холестерина и жирных кислот. Внутриклеточное накопление свободного холестерина посредством сложных биохимических механизмов приводит к подавляющему воздействию на рецепторы ЛПНП, уменьшению поступления в клетку и

снижению синтеза холестерина, а также усилению его этерификации. Вследствие внутриклеточного накопления жирных кислот ингибируется образование фосфолипидов и триглицеридов.

Патогенез заболевания.

При недостаточности лизосомной кислой липазы нарушается распад эфиров холестерина и триглицеридов и происходит их накопление в лизосомах клеток печени, селезенки, кровеносных сосудов, слизистой тонкого кишечника, надпочечников, на поверхности которых определяется высокая плотность рецепторов ЛПНП.

В гепатоцитах больных с ДЛКЛ увеличение синтеза холестерина приводит к увеличению продукции холестерина липопротеидов очень низкой плотности и его секреции. Это, в свою очередь, стимулирует образование холестерина ЛПНП и, таким образом, может выступать в качестве важного содействующего фактора в развитии гиперхолестеринемии при ДЛКЛ.

Отложение эфиров холестерина в ткани печени приводит к мелкокапельной жировой дистрофии (также называемого микровезикулярным стеатозом), что вызывает повреждение клеток печени. Маркером этого повреждения является повышенный уровень трансаминаз (АСТ, АЛТ) в сыворотке крови. Поврежденные гепатоциты замещаются соединительной тканью, развиваются фиброз и цирроз печени. Нарушение функции клеток сопровождается дислипидемией с повышенным уровнем общего холестерина в сыворотке крови, высоким уровнем холестерина ЛПНП, аполипопротеина В, низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышенным или нормальным уровнем триглицеридов. Изменения в липидограмме соответствуют изменениям при дислипидемии IIb, что приводит к ускоренному развитию атеросклероза, сердечно-сосудистых нарушений и преждевременной смертности.

Отложение эфиров холестерина в клетках слизистой оболочки кишечника вызывает развитие синдрома мальабсорбции, проявляющегося разной степенью выраженности диареи, стеатореи, а также синдромом избыточного бактериального роста, метеоризмом.

Увеличение селезенки может быть связано с накоплением эфиров холестерина в клетках, а также с прогрессированием заболевания, портальной гипертензией.

Фенотипические формы заболевания.

Клинически данное заболевание может протекать в двух фенотипических формах:

1) болезнь Вольмана — быстроразвивающаяся форма ДЛКЛ с началом в младенческом возрасте. Активность фермента составляет менее 1% от нормы. Летальный исход наступает на фоне быстро прогрессирующей полиорганной

недостаточности в возрасте 6–12 мес.

2) БНЭХ, характеризующаяся более медленным прогрессированием и манифестацией в более старшем возрасте. Активность фермента при данной форме заболевания составляет 1–12% от нормы.

Клиническая картина болезни Вольмана.

1. Гастроинтестинальные проявления (персистирующая рвота, диарея, стеаторея).
2. Увеличение объема живота, за счет вздутия кишечника.
3. Гепатомегалия и/или гепатоспленомегалия.
4. Потеря в весе с развитием гипотрофии, кахексии.
5. Отставание в росте.
6. Увеличение в размерах и кальцификация надпочечников.
7. Неврологическая симптоматика, обусловленная печеночной энцефалопатией (задержка психомоторного развития, наличие положительного симптома Бабинского и других патологических рефлексов, клонусы стоп, опистотонус).
8. Синдром мальабсорбции, синдром избыточного бактериального роста и метеоризма.

В биохимическом анализе крови детей с болезнью Вольмана отмечаются повышенные уровни АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина, лактатдегидрогеназы и сывороточного ферритина наряду со снижением гемоглобина, а также признаки гипокоагуляции. При исследовании липидного профиля выявляется дислипидемия: повышение общего холестерина, описанное у 81-90% пациентов, за счет ЛПНП (в 95% случаев); снижение ЛПВП - у 85-89% пациентов; повышение ТГ - у 48% пациентов. Дети с повышенным уровнем холестерина не имеют задержки физического развития, продолжительность жизни может достигать 12 месяцев (при условии дальнейшей трансплантации печени).

Прогрессирующие гипотрофия, неврологические расстройства, надпочечниковая и печеночно-клеточная недостаточность, интеркуррентные инфекции приводят к летальному исходу на 1-м году жизни по причине быстро прогрессирующей полиорганной недостаточности

Отличительной чертой болезни Вольмана является массивное увеличение и кальцификация надпочечников. По данным рентгенографии надпочечники характеризуются наличием точечных очагов кальцификации по всей паренхиме с симметричным и массивным увеличением при сохранении своей полулунной или пирамидальной формы. У этих детей может иметь место недостаточность коры надпочечников.

Клиническая картина БНЭХ.

1. Гепатомегалия (больше за счет правой доли печени), связанной с накоплением ЭХ в гепатоцитах и клетках Купфера, синдром цитолиза (увеличение уровня АЛС и АСТ), дислипидемии.
2. Спленомегалия, обусловленная отложением ЭХ в макрофагах и прогрессированием цирроза с формированием портальной гипертензии.
3. Боли в животе, диарея, стеаторея разной степени выраженности.
4. Кальцификация надпочечников (в 5% случаев).
5. Анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

В биохимическом анализе крови повышен уровень печеночных трансаминаз, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение ЛПНП.

Сравнение проявлений болезни Вольмана и БНЭХ.

Проявление	Болезнь Вольмана	БНЭХ
Возраст начала/диагностики	1-3 месяца	Детский, взрослый
Возраст на момент летального исхода (без лечения)	До 1 года	Вариабельный
Гепатомегалия	+	+
Фиброз/цирроз печени	±	+ / ±
Спленомегалия	+	±
Кальцификация надпочечников	+	-
Синдром мальабсорбции	+	±
Кахексия	+	-
Неврологические проявления	+	-

Диагностика заболевания.

Пренатальная диагностика.

Проведение диагностики в семьях, отягощенных хотя бы одним случаем ДЛКЛ (БВ, БНЭХ). Диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9-11 неделе беременности и/или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 20-22 недели беременности.

Лабораторная диагностика.

1. Определение активности ЛКЛ в сухих пятнах крови – «золотой стандарт».
2. Молекулярно-генетическое обследование (выявление семейной мутации гена LIPA).
3. Клинический анализ крови (для выявления анемии, лейкопении, тромбоцитопении).
4. Биохимический анализ крови (повышение активности трансаминаз, гиперхолестеринемия, гипербилирубинемия, возможна гипертриглицеринемия, увеличение концентрации ЛПНП, определение уровня ЛДГ, ферритина и С-реактивного белка).
5. Исследование коагулограммы (АЧТВ, тромбиновое время, фибриноген, протромбиновое время, МНО).
6. Оценка функции надпочечников (уровень общего кортизола, АКТГ, уровень глюкозы, определение рениновой активности плазмы крови, уровень натрия и калия).

Инструментальная диагностика.

1. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.
2. Дуплексное сканирование сосудов печени и селезенки.
3. Проведение ЭГДС (при наличии признаков портальной гипертензии, ультразвуковых признаков нарастания размеров селезенки и расширения воротной и селезеночной вен).
4. Эластография печени.
5. МРТ органов брюшной полости.
6. Биопсия печени (не рекомендуется использовать в качестве рутинного метода исследования, проводится с целью оценки состояния ткани печени, определения наличия и выраженности стеатоза, стадии фиброза).
7. Проведение ЭКГ, ЭХОКГ для оценки состояния сердечно-сосудистой системы.
8. Суточное мониторирование ЭКГ, по показаниям – стесс-тест с физической нагрузкой (при наличии аритмии).
9. Пациентам с установленным диагнозом БНЭХ рекомендовано проведение ультразвукового доплерографического анализа сосудов головы и шеи.

Консультации узких специалистов.

1. Гастроэнтеролог
2. Диетолог
3. Генетик
4. Кардиолог
5. Эндокринолог

- 6. Невролог
- 7. Трансплантолог

Дифференциальная диагностика.

Дифференциальную диагностику ДЛКЛ проводят со следующими патологиями:

- заболеваниями печени;
- нарушениями липидного обмена;
- другими редкими болезнями накопления.

У пациентов с гепатомегалией и повышением активности трансаминаз в сыворотке крови неверные диагнозы могут включать неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, криптогенный гепатит или цирроз печени.

На основании нарушения липидного профиля может быть поставлен неверный диагноз семейной гиперхолестеринемии, семейного дефекта аполипопротеина В и полигенной гиперхолестеринемии.

Среди редких болезней накопления дифференциальную диагностику могут проводить с тирозинемией 1-го типа, галактоземией, болезнью Нимана–Пика (тип В), болезнью Гоше, болезнью Вильсона, дефектами β -окисления жирных кислот.

Лечение.

Патогенетическое лечение - ферментная заместительная терапия.

На сегодняшний день единственной безальтернативной патогенетической терапией ДЛКЛ является пожизненная ФЗТ себелипазой альфа1 — это рекомбинантная форма человеческой лизосомной кислой липазы, производимая с использованием технологии рекомбинантной ДНК в клеточной культуре куриного яйца. Применяется с целью улучшения метаболизма липидов и уменьшения накопления эфиров холестерина и триглицеридов у пациентов всех возрастов при дефиците лизосомной кислой липазы.

В 1 мл раствора содержится себелипазы альфа 2 мг. Введение препарата осуществляется парентерально в виде внутривенных инфузий. Введение осуществляется через периферический венозный катетер (катетер периферический) или через порт-систему. Детям до 6 месяцев рекомендуемая начальная доза составляет 1 мг/кг, в последующем - 3 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю. В зависимости от клинического ответа, следует рассмотреть возможность постепенного увеличения дозировки до 5 мг/кг один раз в неделю.

Рекомендовано проведение медикаментозной премедикации (антигистаминными препаратами для системного применения и/или нестероидными противовоспалительными и противоревматическими препаратами (ибупрофен)/препаратами группы другие анальгетики и

антипиретики (парацетамол)) при появлении побочных аллергических реакций с последующей инфузией себелипазы альфа.

Симптоматическое лечение.

1. Препараты урсодезоксихолевой кислоты - при заболеваниях печени при наличии синдрома цитолиза и холестаза.
2. Поливитаминные препараты.
3. Препараты группы кортикостероидов для системного применения (минералокортикоиды и/или кортикостероиды) – пациентам с надпочечниковой недостаточностью.
4. Применение специализированной диеты для коррекции липидного профиля и снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний - ограничение в рационе жиров до 30% от энергетической ценности суточного рациона, доли насыщенных, моно- и полинасыщенных жиров должны быть равными. Максимально допустимое количество холестерина - 300 мг/сут. Уровень белка должен соответствовать физиологической норме потребления в зависимости от возраста с увеличением доли растительных белков. Рекомендуемое соотношение растительных и животных белков соответствует 1:1. Необходимо ограничение легкоусвояемых углеводов и увеличение сложных углеводов и растительной клетчатки. В целом, доля углеводов должна составлять 50-60% от энергетической ценности рациона.

Хирургическое лечение.

При болезни Вольмана или при БНЭХ с дебютом в возрасте старше 1 года проведение трансплантации печени на стадии декомпенсированного цирроза, при невозможности или неэффективности проведения патогенетической терапии.

Прогноз заболевания.

Прогноз при БНЭХ зависит от возраста манифестации заболевания и выраженности клинических проявлений. Своевременная диагностика и назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БНЭХ, предотвращая развитие цирроза печени. При болезни Вольмана без проведения ФЗТ прогноз неблагоприятный (летальный исход на первом году жизни).

Заключение.

Таким образом, при ДЛКЛ наблюдается прогрессирующее поражение печени с гепатомегалией, повышенным уровнем трансаминаз, микровезикулярным стеатозом. Низкая распространенность, неспецифичность клинико-лабораторных признаков болезни объясняют ее недостаточную выявляемость.

Следует помнить, что болезнь Вольмана необходимо исключить у любого ребенка первых месяцев жизни с постоянной рвотой или диареей, отставанием в развитии, гепатоспленомегалией, синдромом мальабсорбции. Выявление увеличенных надпочечников с кальцификацией – прямое показание к исследованию уровня кислой лизосомной липазы и молекулярно-генетическому исследованию. Идентичность липидных профилей при БНЭХ с большой группой заболеваний, особенно при выявлении синдрома цитолиза, свидетельствует о том, что необходимо исключать ДЛКЛ, если предполагаются наследственные нарушения липидного обмена.

Список литературы.

1. Клинические рекомендации «Дефицит лизосомной кислой липазы у детей», Союз педиатров, 2016 год.
2. Статья «Дефицит лизосомной кислой липазы: клиническая и патоморфологическая характеристика», Е.Л. Туманова, А.Н. Горяйнова, А.Н. Гришина.
3. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям, ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ /2016/ ТОМ 13/ № 3, А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, О.С. Гундобина.
4. Статья «Дефицит лизосомной кислой липазы», РМЖ. №19 от 28.09.2017, Строкова Т.В. , Багаева М.Э. , Матинян И.А.
5. «Дефицит лизосомальной кислой липазы – недооцененная причина дислипидемии. Что нового?», Проф., д. м. н. Ойноткинова О.Ш., проф., д.м. н. Никонов Е.Л., проф., д.м.н. Баранов А.П., 2018 год.
6. «Клинико-экономическая оценка подходов к лечению болезней, связанных с дефицитом лизосомной кислой липазы», А.С. Колбин, И.А. Виллом, М.А. Проскурин, Ю.Е. Балыкина, Санкт-Петербург, 2018 год.
7. Дефицит лизосомной кислой липазы у ребенка 5 лет. Лаврова А.Е., Коновалова Е.Ю., Давыдова Д.А. и др. Педиатрия. 2017.
8. Дефицит лизосомной кислой липазы у российских больных: молекулярная характеристика и эпидемиология Каменец Е.А., Печатникова Н.Л., Какаулина В.С., Михайлова С.В., Строкова Т.В., Жаркова М.С., Потехин О.Е., Захарова Е.Ю. Медицинская генетика, 2019.