

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, профессор Таранушенко Т.Е.

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

РЕФЕРАТ

На тему: Дефицит лизосомной кислой липазы

Выполнил: Врач-ординатор

Саломатов В.А.

Красноярск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Эпидемиология.....	4
Этиопатогенез.....	4
Клиническая картина.....	6
Диагностика.....	7
Лабораторные и инструментальные исследования.....	8
Консультация специалистов.....	9
Дифференциальная диагностика.....	10
Лечение.....	10
Ведение пациентов с ДЛКЛ.....	12
Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика.....	13
Прогноз.....	13
Список литературы.....	14

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АпоВ - аполипопротеин В

АСТ - аспартатаминотрансфераза

БНЭХ - болезнь накопления эфиров холестерина

ГМГ-КоА - гидроксиметилглутарил-коэнзим А

ДЛКЛ - дефицит лизосомной кислой липазы

ЛКЛ - лизосомная кислая липаза

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ФЗТ – ферментная заместительная терапия

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота ДЛКЛ составляет 1:40 000–1:300 000. Исследования по изучению частоты встречаемости ДЛКЛ в России не проводились; ожидаемая частота — 1:100000.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

ДЛКЛ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Пациенты с ДЛКЛ являются, как правило, либо гомозиготами, либо компаунд-гетерозиготами по мутациям гена LIPA, хотя у некоторых больных могут иметь место мутации, не выявляемые стандартными методами ДНКанализа. К настоящему времени обнаружено более 40 мутаций, связанных с нарушением функции фермента. Наиболее тяжелые повреждения, такие как нонсенсмутации, перестройки гена, мутации со сдвигом рамки считывания, как правило, выявляют при тяжелых формах заболевания.

Лизосомная кислая липаза играет ключевую роль в метаболизме липидов, осуществляя гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах до свободного холестерина и жирных кислот. Липиды или их окисленные производные взаимодействуют с факторами транскрипции, которые непосредственно модулируют экспрессию генов, вовлеченных в синтез и поглощение холестерина, а также липогенез.

Обычно внутриклеточный избыток свободного холестерина приводит к снижению активности рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что в свою очередь уменьшает проникновение холестерина в клетку. А ингибирование гидроксиметилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы

по принципу обратной связи приводит к уменьшению синтеза холестерина, стимуляции ацил-холестеринацилтрансферазы и активированию этерификации холестерина. В то же время внутриклеточное накопление жирных кислот приводит к торможению синтеза фосфолипидов и триглицеридов.

В условиях сниженной активности ЛКЛ или ее полного отсутствия эфиры холестерина и триглицериды не метаболизируются и накапливаются в лизосомах, свободный холестерин и жирные кислоты в клетке не образуются. Возникший дефицит внутриклеточного свободного холестерина и жирных кислот приводит к активации ГМГ-КоА-редуктазы, синтезу эндогенного холестерина и триглицеридов, а также усилению эндоцитоза холестерина через рецепторы ЛПНП, обуславливая возникновение гиперхолестеринемии и дислипидемии.

Таким образом, накопление эфиров холестерина и триглицеридов в печени, селезенке и других органах сопровождается дислипидемией с повышенным уровнем общего холестерина в сыворотке крови, высоким уровнем холестерина ЛПНП, низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также возможным повышением уровня триглицеридов. Повышение уровня общего холестерина и триглицеридов связано с накоплением в плазме крови апоВ-содержащих липопротеинов, таких как холестерин липопротеинов очень низкой плотности и холестерин ЛПНП.

При болезни Вольмана отсутствие (или крайне низкая активность) ЛКЛ ведет к массивному лизосомному накоплению эфиров холестерина и триглицеридов преимущественно в печени, селезенке, надпочечниках, костном мозге, лимфатических узлах и в макрофагах ретикуло-эндотелиальной системы, особенно в ворсинках кишечника. БНЭХ — форма ДЛКЛ, возникающая в детском или взрослом возрасте, в зависимости от остаточной активности ЛКЛ *in vitro*, которая, как правило, находится в диапазоне от 1 до 12% нормальной активности ЛКЛ.

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. Инфантильная (болезнь Вольмана) - с манифестацией в младенческом возрасте
2. Болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ), с дебютом в возрасте старше 1 года (наиболее часто в 2-5 лет)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Болезнь Вольмана — редкая быстро прогрессирующая форма ДЛКЛ, проявляющаяся с первых месяцев жизни ребенка, приводящая к развитию печеночной недостаточности и преждевременной смерти в возрасте до 1 года. Клиническая картина характеризуется прогрессирующим увеличением паренхиматозных органов (печени и селезенки), синдромом мальабсорбции, проявляющимся рвотой, диареей, гипотрофией и задержкой темпов физического развития. В ряде случаев развивается паралитическая кишечная непроходимость. 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. К неврологическим проявлениям болезни Вольмана относят прогрессирующую задержку психомоторного развития, наличие положительного симптома Бабинского и других патологических рефлексов, клonusы стоп, опистотонус и др.

БНЭХ характеризуется более медленным характером развития, отсутствием неврологической симптоматики. Ведущие симптомы — поражение печени и дислипидемия. Прогрессирующее поражение печени характеризуется наличием синдрома цитолиза, гепатомегалии с формированием фиброза и цирроза печени с развитием печеночной недостаточности. Дислипидемия — повышение в сыворотке крови уровня холестерина ЛПНП и триглицеридов при нормальном или низком уровне

холестерина ЛПВП (гиперлипопротеинемия IIb типа) может приводить к ускоренному развитию атеросклероза.

Имеется определенный диапазон клинических проявлений БНЭХ. Так, у пациентов с тяжелым поражением клиническая картина может развернуться в детском возрасте в виде симптомов, напоминающих болезнь Вольмана, таких как понос, задержка развития, рвота, вздутие живота, но такие пациенты все же могут дожить до подросткового или до взрослого возраста.

В то же время синдром мальабсорбции, истощение и кахексия встречаются редко и не являются постоянными признаками БНЭХ.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ДЛКЛ может быть заподозрен при наличии сочетания изменений со стороны печени (гепатомегалии, повышения активности трансаминаз, признаков стеатоза) и нарушения липидного профиля.

Наличие болезни Вольмана следует предположить у ребенка первых месяцев жизни с постоянной рвотой или диареей, отставанием в развитии, гепатоспленомегалией и синдромом мальабсорбции. Увеличенные надпочечники с признаками кальцификации являются непосредственным ключом к постановке диагноза.

Сложность своевременной диагностики БНЭХ заключается в отсутствии или неспецифичности жалоб пациента, несмотря на прогрессирование патологического процесса в печени. Во многих случаях ДЛКЛ находят случайно — при обнаружении изменений в биохимическом анализе крови или ультразвуковом исследовании печени.

Основой современной диагностики ДЛКЛ является биохимический анализ активности ЛКЛ. ЛКЛ оценивается путем определения активности фермента в культуре фибробластов, лейкоцитах периферической крови; одним из наиболее достоверных методов считается измерение активности ЛКЛ в сухих пятнах высушенной крови на специальных диагностических фильтрах.

При осмотре, сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание:

- ✓ на наличие гепатомегалии или гепатоспленомегалии;

- ✓ задержку физического развития;
- ✓ слабость, повышенную утомляемость;
- ✓ диарею, боли в животе, стеаторею (при вовлеченности в патологический процесс кишечника);
- ✓ наличие признаков желтухи, асцита, варикозного расширения вен пищевода (при развитии цирроза печени);
- ✓ семейный анамнез.

Клинический осмотр включает измерение роста и массы тела, температуры тела, выявление гепатоспленомегалии, оценку состояния сердечно-сосудистой системы.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Клинический анализ крови больных с ДЛКЛ может выявить анемию, тромбоцитопению, редко — лейкопению.
2. Биохимический анализ крови обнаруживает повышение активности трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию.
3. Липидограмма крови: увеличение концентрации ЛПНП, у многих больных снижено количество ЛПВП в крови. При анализе аполипопротеинограммы у большинства больных выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП — аполипопротеина В.
4. Ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости позволяют выявить увеличение печени и, реже, селезенки, стеатоз печени; проведение количественной оценки жировой дистрофии печени (по МРТ) необходимо для последующего контроля эффективности ферментной заместительной терапии.
5. Биопсия печени: макроскопически печень имеет яркий желто-оранжевый цвет; гистологическая картина характеризуется наличием микровезикулярного стеатоза, «пенистых» клеток Купфера, признаков фиброза и цирроза печени.

6. Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене LIPA, кодирующем ЛКЛ, является дополнительным методом исследования. Хотя большинство пораженных пациентов являются гомозиготами или компаунд-гетерозиготами в отношении мутаций гена LIPA, у некоторых пациентов могут иметь место интронные мутации, не выявляемые при проведении стандартного генетического скрининга.

7. Пренатальная диагностика рекомендована для любой последующей беременности в семьях, отягощенных хотя бы одним случаем ДЛКЛ. Золотым стандартом диагностики является биохимическое тестирование активности фермента ЛКЛ, поскольку патогенность некоторых выявленных редких и новых мутаций требует дополнительных доказательств.

КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

- Консультация кардиолога необходима детям с ДЛКЛ для определения сердечно-сосудистого риска.
- Консультация диетолога — для подбора специализированной диеты.
- Консультация врача-генетика показана семьям, имеющим родственников с ДЛКЛ.

Диагноз ДЛКЛ ставится на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования, биохимического и молекулярногенетического анализа.

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-окисления жирных кислот.

ЛЕЧЕНИЕ

1. На сегодняшний день единственной безальтернативной патогенетической терапией ДЛКЛ является пожизненная ферментная заместительная терапия (ФЗТ) себелипазой альфа1 — рекомбинантной лизосомной кислой липазой. Применяется с целью улучшения метаболизма

липидов и уменьшения накопления эфиров холестерина и триглицеридов у пациентов всех возрастов при дефиците лизосомной кислой липазы.

Препарат назначается из расчета 1 мг/кг 1 раз в 2 нед внутривенно капельно.

Рекомендуемая начальная доза у детей младшего возраста (< 6 месяцев) составляет 1 мг/кг, вводится в виде внутривенной инфузии один раз в неделю. В зависимости от клинического ответа, следует рассмотреть возможность постепенного увеличения дозировки до 3 мг/кг один раз в неделю.

ФЗТ назначают при подтверждении диагноза дефицита лизосомной кислой липазы и наличии хотя бы одного симптома заболевания. При обследовании сиблингов (братьев и сестер пробанда) могут быть выявлены дети с ДЛКЛ, не имеющие клинических проявлений. Такие пациенты нуждаются в наблюдении; начинать их лечение необходимо при появлении первых симптомов болезни.

ФЗТ обеспечивает устойчивое улучшение состояния пациентов с БНЭХ: нормализует уровни трансаминаз, объем печени и селезенки, объем жира в печени, улучшает прогноз в отношении выживаемости.

При отсутствии патогенетической терапии проводится симптоматическая терапия, направленная в первую очередь на профилактику цирроза печени.

Для коррекции липидного профиля и снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний возможно применение специализированной диеты и статинов, однако у детей применение последних ограничено. При нарушении всасывания и задержке развития необходима консультация диетолога с подбором парентерального питания.

При болезни Вольмана эффективного альтернативного лечения не существует. В отдельных случаях имели положительный эффект трансплантация костного мозга и печени. Однако, в связи с полисистемной природой заболевания, высоким риском осложнений, а также проблемой устойчивого приживания трансплантата, этот подход имел ограниченный успех.

При выявлении заболевания впервые месяцы жизни, в отсутствии тяжелых жизнеугрожающих осложнений, возможно проведение ФЗТ.

2. У большинства пациентов с болезнью Вольмана проводится симптоматическая терапия, направленная на конкретные осложнения и включающая специализированную диету, парентеральное питание, антибиотики, глюкокортикостероиды, гиполипидемическая терапия по показаниям

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДЛКЛ

Оказание медицинской помощи детям с ДЛКЛ осуществляется на основании порядка оказания медицинской помощи детям (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи»). Пациенты с болезнью Вольмана, учитывая тяжесть течения заболевания, нуждаются в круглосуточном наблюдении в специализированных центрах с участием специалистов разных профилей; при ухудшении состояния возможен перевод в реанимационное отделение.

Пациенты с БНЭХ наблюдаются по месту жительства в амбулаторно-поликлинических условиях врачами педиатрами и гастроэнтерологами до достижения 18 лет. Введение ФЗТ проводится 1 раз в 2 недели внутривенно капельно в условиях круглосуточного или дневного стационара под контролем клинического и биохимического анализов крови. Коррекция дозы препарата проводится при снижении или увеличении массы тела ребенка из расчета 1 мг/кг.

До достижения клинико-лабораторной ремиссии все пациенты с БНЭХ должны проходить контрольное обследование с целью оценки эффективности проведения ФЗТ в круглосуточном или дневном стационаре 2 раза в год.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Семьям с больными детьми рекомендуется медикогенетическое консультирование с целью разъяснения генетического риска. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при ДЛКЛ для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. В семьях, где есть больной ребенок, существует возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики.

Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9–11-й нед беременности и/или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 20–22-й недели беременности.

ПРОГНОЗ

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).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации
2. Клинические рекомендации по показанию медицинской помощи детям. Педиатрическая фармакология. 2016;13(3):239-243. doi: 10.15690/pf.v13i3.1573
3. Всероссийское общество орфанных заболеваний, 2016 год
4. Barton ВК, Balwani М, Feillet F. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. N Engl J Med. 2015; 373 (11): 1010-1020
5. Клиническая фармакология и терапия. Журнал. 2018.4