

# ДЕФИЦИТ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ: БОЛЕЗНЬ НАКОПЛЕНИЯ ЭФИРОВ ХОЛЕСТЕРИНА У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дефицит лизосомной кислой липазы – орфанное заболевание, интерес к которому в последние годы обусловлен возможностью проведения ферментной заместительной терапии. В статье представлен клинический случай верификации дефицита лизосомной кислой липазы в виде частой ее формы – болезни накопления эфиров холестерина у ребенка 5-летнего возраста.

**Ключевые слова:** дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь накопления эфиров холестерина, болезнь Вольмана, себелипаза альфа.

S.A. LOSKUTOVA, MD, T.V. BELOUSOVA, MD, Prof., A.B. NIKULINA

Novosibirsk state medical University

THE DISEASE IS THE ACCUMULATION OF CHOLESTEROL ESTERS DUE TO DEFICIT OF LYSOSOMAL ACID LIPASE. CLINICAL CASE OF LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY IS DESCRIBED IN THIS ARTICLE

Lysosomal acid lipase deficiency (LAL D) is an orphan disease connected with accumulation of cholesterol esters in different organs, interest to this disease increased due to the possibility of enzyme replacement therapy. The article presents a clinical case of verification of LAL D in a child 5 years of age.

**Keywords:** Lysosomal acid lipase deficiency, cholesterol ester storage disease, Wolman disease, Sebelipase alfa.

**Р**аспознавание, проведение дифференциального диагноза среди болезней накопления и заболеваний, связанных с лизосомными ферментами (лизосомные болезни накопления), приобретает особое значение, поскольку в последние годы ферментзаместительная терапия (ФЗТ) этих болезней успешно развивается.

Болезнь накопления эфиров холестерина (CESD; база данных «Менделеевское наследование у человека», MIM 278000) – одна из двух форм дефицита лизосомной кислой липазы – это наследственная аутосомно-рецессивная лизосомная болезнь накопления, вызываемая мутациями в гене, ответственном за лизосомную кислую липазу (ЛКЛ), вследствие чего значительно сокращается активность этого фермента. Недостаточная активность ЛКЛ приводит к прогрессирующему лизосомному накоплению эфиров холестерина и – в меньшей степени – к накоплению триглицеридов, главным образом в гепатоцитах, надпочечниках, кишечнике и клетках макрофагально-моноцитарной системы по всему организму. Вовлечение тканей тесно коррелирует с их относительным участием в рецептор-опосредованном эндоцитозе, а также в распаде липопротеинов в лизосомах [1]. Клинические проявления ДЛКЛ бывают в виде двух основных форм: болезни Вольмана (БВ), начинающейся в младенческом возрасте, и болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ), начинающейся в более позднем возрасте, которые были впервые описаны в 1956 и 1963 гг. соответственно [2, 3].

БВ – это редкий фульминантный подтип заболевания, начало которого приходится на период младенчества, при котором ЛКЛ отсутствует или активность фермента составляет менее 1% от нормальной активности ЛКЛ. Это ведет к массивному лизосомному накоплению эфиров холестерина и триглицеридов, преимущественно в печени, надпочечниках, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах и в макрофагах по всему организму, особенно в ворсинках кишечника. У детей раннего возраста, страдающих этим заболеванием, к двух- или четырехмесячному возрасту появляется рвота, диарея и выраженная гепатомегалия [4]. Трудности при вскармливании и синдром мальабсорбции сопровождаются развитием выраженной нутритивной недостаточности, задержкой психомоторного и физического развития, которые вместе с тяжелым заболеванием печени приводят к летальному исходу в период от 3 до 12 месяцев жизни пациентов [4].

В отличие от БВ, БНЭХ – это часто нераспознанный, начинающийся в более позднем возрасте подтип заболевания, возникающего в младенческом, детском или взрослом возрасте, в зависимости от остаточной активности ЛКЛ *in vitro*, которая, как правило, находится в диапазоне от 1 до ~12% от нормальной активности. Прогрессирующее накопление эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах ведет к развитию характерных патологических преобразований в печени, повыше-

нию активности трансаминаз и повышению в сыворотке крови уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов при нормальном или низком уровне холестерина липопротеинов высокой плотности (дислипидопроteinемия IIb-типа). Преждевременная смерть наступает вследствие печеночной недостаточности и (или) ускоренного развития атеросклероза, вторичного по отношению к хронической гиперлипидемии.

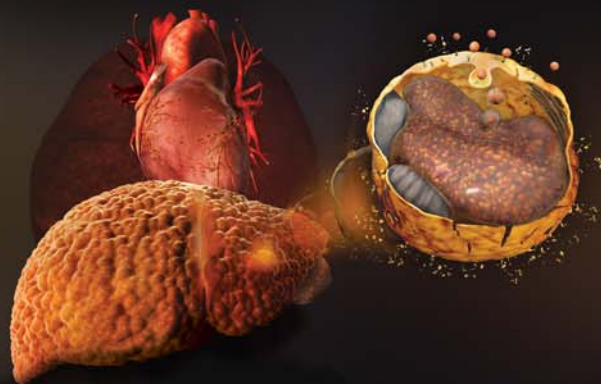
Дефект фермента ЛКЛ приводит к снижению гидролиза эфиров холестерина и триглицеридов и к их массивному депонированию, особенно в лизосомах клеток Купфера и гепатоцитов, а также в других клетках макрофагально-моноцитарной системы. Недостаток свободного холестерина вследствие лизосомного захвата эфиров холестерина приводит к снижению ингибирования по типу обратной связи 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А (HMG-CoA) редуктазы и к повышенному синтезу холестерина, а также к активации рецепторов липопротеинов низкой плотности на клеточных мембранах. Такая неуправляемая экспрессия гена АТФ-связывающего кассетного переносчика 1 способствует сокращению холестерина липопротеинов высокой плотности, подобно тому, как это происходит при болезни Ниманна – Пика типа C1. Такие метаболические нарушения сопровождаются повышением общего уровня холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в сыворотке крови, а также снижением холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови, т. е. диагнозом «дислипидемия IIb-типа». Повышенное содержание холестерина липопротеинов низкой плотности вызывает ускоренное развитие атеросклероза; имеются сообщения о пациентах с БНЭХ с ранним атеросклерозом, ишемией, инсультами и операциями коронарного шунтирования [1, 3, 5].

**Болезнь накопления эфиров холестерина (CESD; база данных «Менделевское наследование у человека», MIM 278000) – одна из двух форм дефицита лизосомной кислой липазы – это наследственная аутосомно-рецессивная лизосомная болезнь накопления, вызываемая мутациями в гене, ответственном за лизосомную кислотную липазу, вследствие чего значительно сокращается активность этого фермента**

Кроме того, описан определенный диапазон клинических проявлений БНЭХ. Следует обратить внимание, что лишь у некоторых пациентов диагноз верифицируется в детстве, тогда как у других заболевание остается не диагностированным до взрослого возраста. У пациентов с тяжелым поражением клиническая картина может вернуться в младенческом возрасте в виде проявлений, напоминающих БВ, таких как диарея, задержка развития, рвота, вздутие живота и даже кальцификация надпочечников, но такие пациенты могут дожить до детского или даже до взрослого возраста [2]. У пациентов, как правило, имеется гепатомегалия и нарушение функции печени

**ДЛКЛ: УГРОЖАЮЩЕЕ ЖИЗНИ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ, ВКЛЮЧАЯ ПЕЧЕНЬ, СЕЛЕЗЕНКУ, КИШЕЧНИК, СОСУДЫ И ДР., ПРИВОДЯЩЕЕ К ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТИ<sup>1</sup>**

## ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕЧЕНИ? ПОДУМАЙТЕ О ДЕФИЦИТЕ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ (ДЛКЛ).



**ДЛКЛ ТРЕБУЕТ ПРОВЕДЕНИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И АКТИВНОГО МОНИТОРИНГА В СВЯЗИ С РАЗВИТИЕМ ГУБИТЕЛЬНЫХ И НЕПРЕДСКАЗУЕМЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ<sup>2</sup>**

### Литература:

1. Bernstein DL, et al. *J Hepatol.* 2013;58:1230-43. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.014.
2. Reiner Ž, et al. *Atherosclerosis.* 2014;235:21-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.

ООО «Алексон Фарма»  
143421 Московская обл.,  
Красногорский муниципальный район,  
сельское поселение Ильинское,  
26 км автодороги «Балтия»,  
бизнес-центр «Рига Ленд»,  
строение Б2 Блок Б, этаж 2.  
Тел. +7 (495) 280 17 01

**ALEXION®**

RU/UNB-LAL/16/0019

и/или дислипопроотеинемия IIb-типа. Как правило, при наличии гепатомегалии и формирующейся печеночной недостаточности проводят биопсию печени. При данном заболевании макроскопически печень имеет яркий желто-оранжевый цвет, гистологическая же картина характеризуется наличием увеличенных гепатоцитов, заполненных липидами, и клеток Купфера, также характерным признаком является микровезикулярный стеатоз. Диагноз, поставленный только на основании биопсии печени, может быть неправильно классифицирован, в частности как неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит или криптогенное заболевание печени. Прогрессирующее отложение липидов ведет к развитию фиброза, микронодулярного цирроза и в итоге к развитию и прогрессированию печеночной недостаточности. Повышение сывороточных трансаминаз, аланинаминотрансферазы (АлАТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в сочетании с гепатомегалией является ранним признаком нарушения функции печени при данном заболевании [6–8].

**ФЗТ применяется с целью улучшения метаболизма липидов и уменьшения накопления эфиров холестерина и триглицеридов у пациентов всех возрастов при выявлении дефицита лизосомной кислой липазы**

До определенного момента лечебные мероприятия включали в себя назначение колестирамина и статинов (для пациентов в возрасте более 18 лет) с целью понижения уровня холестерина и синтеза аполипопротеина В (АпоВ), а также (при сформировавшихся показаниях) трансплантацию печени.

Вместе с тем в настоящее время проведены доклинические исследования замены ЛКЛ в человеческих фибробластах и в моделях заболевания на мышах, которые продемонстрировали «доказательство правильности концепции» ФЗТ. В настоящее время во многих странах мира одобрен к применению препарат себелипаза альфа (Канума) для ФЗТ [9, 10].

*Описание клинического случая.* Больная Д., возраст 5 лет, проживающая на территории Новосибирской области, госпитализирована в педиатрическое отделение старшего возраста Государственной Новосибирской областной клинической больницы в июне 2017 г. В поле зрения врачей девочка попала в связи с рецидивами мочевого синдрома в виде лейкоцитурии и выявленной при проведении УЗИ аномалии развития левой почки. При рентген-урологическом обследовании выявлен пузырно-мочеточниковый рефлюкс III степени в нижнюю половину почки слева, кистозная дисплазия с уретероцеле, полное удвоение левой почки. Наряду с указанной патологией, обращало на себя внимание наличие у ребенка гепатомегалии, спленомегалии, параклинически был выявлен синдром цитолиза в сочетании с гиперлипидемией. В целом в биохимическом анализе крови регистрировались следующие изменения: уровень АсТ 175 ед/л, АлТ 198 ед/л, общий

билирубин 30 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 680 ед/л, ГГТП 64 ед/л, общий холестерин 12,75 ммоль/л, ХС ЛПНП 8,2 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,7 ммоль/л, ТГ 2,85 ммоль/л. Учитывая указанные изменения, была назначена терапия урсодезоксихолевой кислотой. С целью уточнения генеза поражения печени и гиперлипидемии был расширен объем обследования и исключены вирусные гепатиты В, С, ЦМВ-инфекция, аутоиммунный гепатит, первично-склерозирующий холангит, болезнь Вильсона – Коновалова. По данным МСКТ брюшной полости с контрастированием не выявлены сосудистые и врожденные аномалии печени (в частности, синдром Кароли), а по данным ЯМРТ брюшной полости исключены гипоплазия, стриктура желчных протоков, но описан фиброз печени 3-й степени, признаки портальной гипертензии 1-й степени. Параллельно с этим проводилось обследование на наследственные болезни обмена: болезнь Нимана – Пика типа С, болезнь Гоше, мукополисахаридозы, гликогенозы, дефицит лизосомной кислой липазы. На базе лаборатории молекулярной генетики ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ России выполнена энзимодиагностика на установление дефицита лизосомной кислой липазы. Получен результат: активность ЛКС < 0,001 нмоль 4 МУ/диск/1 ч (при нормативных значениях > 0,07), что свидетельствовало о резком снижении активности данного фермента. Методом прямого автоматического секвенирования исследованы кодирующие экзоны (2-10) гена LIPA, а также прилегающие интронные области. Выявлены мутации: с 894G > A (гетерозигота) и с 796G > T (гетерозигота).

Таким образом, ребенку был выставлен клинический диагноз «Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь накопления эфиров холестерина. Фиброз печени 3-й степени. Портальная гипертензия 1-й степени. Дисфункция билиарного тракта на фоне деформации желчного пузыря. Полное удвоение левой почки. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс III степени в нижнюю половину почки слева, кистозная дисплазия с уретероцеле. Вторичный хронический обструктивный пиелонефрит, рецидивирующее течение, стадия клинко-лабораторной ремиссии, ХБП С1». Далее динамическое наблюдение и инициация ФЗТ проводились в условиях ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» г. Москвы. Принимая во внимание прогрессирующий характер течения заболевания, а также единственный вариант патогенетического лечения, по жизненным показаниям и с добровольного согласия опекунов был назначен для постоянного применения препарат себелипаза альфа в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 недели в/в. Первые инфузии препарата проведены на базе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», которые пациентка перенесла удовлетворительно, при этом отмечалась положительная лабораторная динамика в виде снижения уровня общего холестерина до 8,45 ммоль/л и трансаминаз (АлТ 78 ед/л, АсТ 94 ед/л). В настоящее время терапия проводится по месту жительства.

Таким образом, возможность постановки диагноза редкого орфанного заболевания, его верификации и даже проведение ФЗТ лекарственным препаратом, не

зарегистрированным на территории РФ, являются на сегодняшний день вполне реальным событием для пациентов, независимо от региона их проживания в РФ.

Пациентам с ДЛКЛ показана пожизненная ферментная заместительная терапия рекомбинантной лизосомной кислотой липазой. Рекомбинантная кислотная липаза (себелипаза альфа) зарегистрирована в Европе, США (2015 г.), а в России лекарственный препарат на стадии регистрации. Однако для российских пациентов уже доступно патогенетическое лечение в рамках клинических исследований и доступ к терапии по жизненным показаниям. Ранее проведенные исследования показали высокую эффективность и безопасность применения себелипазы альфа при ДЛКЛ. При БНЭХ препарат назначается из расчета 1 мг/кг 1 раз в 2 недели в/в капельно, при БВ доза может составлять 3 мг/кг, и препарат в некоторых случаях вводится еженедельно [7, 8].

ФЗТ применяется с целью улучшения метаболизма липидов и уменьшения накопления эфиров холестерина и триглицеридов у пациентов всех возрастов при выявлении дефицита лизосомной кислотной липазы. ФЗТ назначают при подтверждении диагноза дефицита лизосомной кислотной липазы и наличии хотя бы одного симптома заболевания. Проводимая пожизненная терапия обеспечивает устойчивое улучшение состояния пациентов с БНЭХ: нормализует уровни трансаминаз, объем печени и селезенки, объем жира в печени, улучшает прогноз в отношении выживаемости и качества их жизни.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Jeon TI, Osborne TF. SREBPs: metabolic integrators in physiology and metabolism. *Trends Endocr Metab*, 2012, 23: 65-72.
2. Begrich K, Massart J, Robin MA, Borgne-San chez A, Fromenty B. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *J Hepatol*, 2011, 54(4): 773-94.
3. Reynolds T. Cholesteryl ester storage disease: a rare and possibly treatable cause of premature vascular disease and cirrhosis. *J Clin Pathol*, 2013, 66: 918-23.
4. Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ. The disease is the accumulation of cholesterol esters: a review of observations identified 135 patients with rarely diagnosed disease. *Journal of Hepatology*, 2013, 58: 1230-1243.
5. Scott SA, Liu B, Nazarenko I, Martis S, Kozlitina J, Yang Y et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E85M mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology*, 2013, 58: 958-65.
6. Thelwall PE, Smith FE, Leavitt MC, Canty D, Hu W, Hollingsworth KG et al. Hepatic cholesteryl ester accumulation in lysosomal acid lipase deficiency: non-invasive identification and treatment monitoring by magnetic resonance. *J Hepatol*, 2013, 33: 2909-14.
7. Burton BK, Balwani M, Feillet F et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med*, 2015 Sep 10, 373(11): 1010-20.
8. Valayannopoulos V, Malinova V, Honzik T et al. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serumtransaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acidlipase deficiency. *J Hepatol*, 2014, November, 61(5): 1135-1142.
9. Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации. Дефицит лизосомной кислотной липазы, 2013, 24 с.
10. Balwani M, Breen C, Enns GM et al. Clinical Effect and Safety Profile of Recombinant Human Lysosomal Acid Lipase in Patients with Cholesteryl Ester Storage Disease. *Hepatology*, 2013 September, 58(3): 950-957.

## Амбулаторная ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

**ИНФОРМАЦИОННОЕ  
И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ  
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ  
В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ**

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама



[www.asurgery.ru](http://www.asurgery.ru)

• АРХИВ ВЫПУСКОВ



**РЕМЕДИУМ**  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)