

Дефицит лизосомной кислой липазы – недооцененная причина гиперхолестеринемии у детей

И.И. Пшеничникова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, Pshenichnikovall@rmapo.ru

И.Н. Захарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Е.В. Скоробогатова², dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

Т.И. Бочарова², <https://orcid.org/0000-0003-1133-9141>

Ю.В. Коба¹, <https://orcid.org/0000-0001-7902-8281>, yuliakoba777@gmail.com

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125445, Россия, Москва, ул. Смольная, д. 38

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) является редким, прогрессирующим, аутосомно-рецессивным заболеванием, в основе которого лежат нарушение деградации и последующее внутрилизосомное накопление триглицеридов и эфиров холестерина с развитием дислипидемии. Клинические проявления болезни, предположительно, зависят от остаточной активности фермента лизосомной кислой липазы. Глубокий дефицит фермента – болезнь Вольмана – проявляется в первые месяцы жизни. Болезнь представлена диспептическими нарушениями в виде рвоты и диареи, отсутствием прибавки в весе, гепатоспленомегалией, наличием кальцинатов в надпочечниках. При естественном развитии болезни Вольмана дети погибают в течение первых 6 мес. в результате истощения на фоне синдрома мальабсорбции в сочетании с прогрессирующей недостаточностью функций печени и надпочечников. Частичный дефицит лизосомной кислой липазы проявляется в более старшем возрасте и называется болезнью накопления эфиров холестерина. Ее клинические проявления включают гепатоспленомегалию, повышение трансаминаз, гиперхолестеринемия и, в некоторых случаях, гипертриглицеридемию. Основная причина смерти при естественном течении болезни накопления эфиров холестерина – печеночная недостаточность. Несвоевременная диагностика болезни приводит к ее прогрессированию с развитием необратимых повреждений печени. Для выявления малосимптомных пациентов большое значение имеет реализация программ массового скрининга с определением уровня холестерина в детском возрасте. В статье представлен клинический случай пациентки в возрасте 3 лет. В результате молекулярно-генетического исследования у нее была обнаружена мутация в экзоне 8 гена LIPA: синонимичный вариант NM_000235.3:c.894G>A в гомозиготном состоянии. 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.

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 дефицитом лизосомной кислой липазы и улучшить качество их жизни.

Ключевые слова: дети, печень, дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина, себелипаза альфа, клиническое наблюдение

Для цитирования: Пшеничникова И.И., Захарова И.Н., Скоробогатова Е.В., Бочарова Т.И., Коба Ю.В. Дефицит лизосомной кислой липазы – недооцененная причина гиперхолестеринемии у детей. *Медицинский совет.* 2022;16(1):250–255. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-250-255>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lysosomal acid lipase deficiency – an underestimated cause of hypercholesterolemia in children

Irina I. Pshenichnikova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, Pshenichnikovall@rmapo.ru

Irina N. Zakharova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Ekaterina V. Skorobogatova², dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

Tatiana I. Bocharova², <https://orcid.org/0000-0003-1133-9141>

Yulia V. Koba¹, <https://orcid.org/0000-0001-7902-8281>, yuliakoba777@gmail.com

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 38, Smolnaya St., Moscow, 125445, Russia

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) is a rare, progressive, autosomal recessive disease, which develops due to impaired degradation and subsequent intra-lysosomal accumulation of triglycerides and cholesterol esters causing dyslipidemia. The clin-

ical manifestations of the disease presumably depend on the residual activity of the enzyme, lysosomal acid lipase. A profound deficiency of the enzyme known as Wolman's disease has an onset in the first 6 months of life. The disease reveals itself by dyspeptic disorders in the form of vomiting and diarrhea, lack of weight gain, hepatosplenomegaly, and adrenal calcification. If the Wolman's disease is not treated, children die within the first 6 months as a result of exhaustion caused by malabsorption syndrome combined with progressive deterioration of liver and adrenal glands. Partial deficiency of lysosomal acid lipase manifests itself at a later age and is called cholesterol ester storage disease. Its clinical presentations include hepatosplenomegaly, elevated transaminases, hypercholesterolemia, and, in some cases, hypertriglyceridemia. Liver failure is the main cause of death in the natural course of cholesterol ester storage disease. Delayed diagnosis of the disease leads to its progression causing irreversible liver damage. The implementation of mass screening programs with the determination of cholesterol levels in childhood is critical to identifying asymptomatic patients.

The article presents a clinical case of a patient aged 3 years. The molecular genetic testing showed a mutation in exon 8 of the LIPA gene: NM_000235.3:c.894G>A synonymous variant in the homozygous state. It was also found that both parents of the girl had this type of mutation in the heterozygous state. The patient was prescribed sebelipase alfa in a dose of 1 mg/kg once every 14 days. The treatment was well tolerated. Due to the early verification of the diagnosis and timely pathogenetic therapy, the prognosis of the course of LAL-D, the duration and quality of life of the child were considered to be favourable.

Raising the awareness of doctors along with the introduction of effective screening programs for the timely detection of dyslipidemia in children contributes to timely diagnosis and early initiation of pathogenetic therapy, which can increase the life expectancy of patients with lysosomal acid lipase deficiency and improve their quality of life.

Keywords: children, liver, lysosomal acid lipase deficiency, Wolman's disease, cholesterol ester storage disease, sebelipase alfa, clinical observation

For citation: Pshenichnikova I.I., Zakharova I.N., Skorobogatova E.V., Bocharova T.I., Koba Yu.V. Lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) – an underestimated cause of hypercholesterolemia in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):250–255. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-250-255>.

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) является редким, прогрессирующим, аутосомно-рецессивным заболеванием, в основе которого лежит нарушение деградации, внутрилизосомное накопление триглицеридов (ТГ) и эфиров холестерина (ЭХ) с развитием дислипидемии. Лизосомная кислая липаза (ЛКЛ) представляет собой гидролитический фермент, который расщепляет ЭХ и ТГ, полученные из частиц липопротеинов низкой плотности (ЛНП) после их рецептор-опосредованного эндоцитоза. В результате происходит высвобождение свободного холестерина (СХ) и жирных кислот (ЖК), которые выходят в цитозоль и в дальнейшем используются для сборки клеточных мембран и производства энергии. Установлено, что ЖК, образованные в результате ЛКЛ-опосредованного липолиза, оказывают функциональное влияние на альтернативную активацию макрофагов, метаболическое перепрограммирование CD8⁺ Т-клеток памяти, синтез липидных медиаторов и сборку липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [1].

При дефиците ЛКЛ нерасщепленные ТГ и ЭХ накапливаются в лизосомах клеток печени, селезенки, надпочечников, моноцитарно-макрофагальной системы, эпителии кишечных ворсин, эндотелии сосудов и других органов и тканей, вызывая нарушение их функций. Дефицит свободного холестерина в цитозоле активизирует факторы транскрипции (стериновые регуляторные элементы связывания белков). В результате возрастает экспрессия ГМГ-КоА-редуктазы, происходит активация липогенеза, нарастает синтез ЛПОНП и аполипопротеина В (Апо В).

Снижается число фарнезоидных Х-рецепторов печени, что приводит к повышению уровня холестерина в гепатоцитах и снижению продукции ЛВП. Кроме того, возрастает синтез рецепторов липопротеинов низкой плотности и опосредованное поглощение ЛНП [2].

ДЛКЛ обусловлено мутацией в гене LIPA, который расположен в хромосоме 10q23.2-q23.3 и содержит 10 экзонов. Пациенты с этим заболеванием могут быть истинными гомозиготами или компаунд-гетерозиготами, которые получили неидентичные мутантные аллели гена LIPA от каждого из родителей. К настоящему времени выявлено в общей сложности 120 мутаций, связанных с различными вариантами ДЛКЛ. Наиболее частым дефектом является мутация сайта сплайсинга в экзоне 8 (E8SJM; rs116928232: c.894G>A, p.S275_Q298del), которая обнаруживается примерно у половины всех детей и взрослых с ДЛКЛ [3, 4]. Предполагаемая распространенность заболевания составляет 1 случай на 177 000 человек [3, 5]. Согласно исследованиям отечественных авторов, расчетная частота ДЛКЛ в Москве оценивается как 1:73159, однако эти данные основаны на результатах селективного скрининга [4].

Клинические проявления ДЛКЛ зависят от остаточной активности ЛКЛ и варьируются от крайне тяжелых форм с летальным исходом в первые полгода жизни до практически бессимптомных вариантов, которые могут встречаться во взрослом возрасте и, несмотря на зачастую субклиническое течение, могут привести к трансплантации печени или к летальному исходу от печеночной недостаточности, или к фатальным сердечно-сосудистым событиям. Наиболее тяжелая инфантильная форма ДЛКЛ

носит название болезни Вольмана (БВ) по имени одного из авторов, впервые опубликовавших ее описание в 1956 г. [6]. Болезнь Вольмана или инфантильная форма ДЛКЛ характеризуется выраженным дефицитом (<1%) активности фермента ЛКЛ, имеет быстро прогрессирующее течение и при отсутствии ферментозаместительной терапии приводит к летальному исходу в течение первых 3–6 месяцев жизни.

В систематическом обзоре, выполненном бразильскими авторами, были проанализированы данные о течении болезни 206 пациентов с ДЛКЛ, из которых 73 ребенка имели болезнь Вольмана. Согласно результатам проведенного анализа, клиническая манифестация инфантильной формы ДЛКЛ может наблюдаться как сразу же после рождения, так и в течение первых 2-х месяцев жизни. К наиболее частым клиническим проявлениям относятся гепатомегалия (93%), спленомегалия (77%), образование кальцинатов в надпочечниках (74%), а также отсутствие прибавки в массе тела или потеря веса (66%). Желтуха выявляется достаточно редко (8,2%). Кроме того, у больных возможен диспептический синдром, представленный вздутием живота (52%), диареей со стеатореей (51%) и рвотой (36%). В тех случаях, когда приводились данные лабораторных исследований, у детей имела место анемия. Тромбоцитопения присутствовала у 26% больных с инфантильной формой ДЛКЛ. Также при помощи лабораторного обследования было обнаружено повышение трансаминаз (33%), гиперхолестеринемия (8%), снижение холестерина ЛВП (37%), гипертриглицеридемия (22%), повышение уровня ферритина (16,4%) [7]. Кроме этого, отечественные авторы описывают наличие интермиттирующей лихорадки, симптомы угнетения центральной нервной системы на фоне развития печеночной недостаточности, повышение в крови С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы [8–10].

Известно о наличии признаков гемофагоцитоза в биоптатах костного мозга у больных с инфантильной формой ДЛКЛ [7]. Описаны случаи манифестации болезни Вольмана с развитием вторичного гемофагоцитарного синдрома [11]. Ведущей причиной смерти больных в таких случаях становится истощение на фоне синдрома мальабсорбции в сочетании с прогрессирующей недостаточностью функций печени и надпочечников [12].

Форма ДЛКЛ у детей и взрослых исторически носит название «болезнь накопления эфиров холестерина» (БНЭХ). Она отличается вариабельной клинической картиной, которая, предположительно, зависит от остаточной активности ЛКЛ [13]. Возраст манифестации БНЭХ колеблется от 1 месяца до 8,5 лет жизни и в среднем составляет 2,5 года. К ведущим клинико-лабораторным проявлениям БНЭХ относятся гепатомегалия (88%), спленомегалия (45%), повышение трансаминаз (68%), гиперхолестеринемия (78%), гипертриглицеридемия (53%), снижение холестерина ЛВП (50%). Диспептические явления встречаются реже, чем при БВ: отмечаются боли в животе (14%), вздутие живота (11%), диарея (8%) и рвота (5%) [7]. Неспецифичность клинических проявлений зачастую является причиной несвоевременной диагностики

БНЭХ [14]. По мере прогрессирования заболевания на фоне накопления ЭХ и ТГ в гепатоцитах, клетках Купфера и макрофагах нарастает диффузный стеатоз, который индуцирует развитие фиброза и микронодулярного цирроза печени [15]. На этом фоне у больных может развиваться портальная гипертензия и варикозное расширение вен пищевода. Дислипидемия становится также причиной распространенного атеросклеротического поражения сосудов [16]. Кроме того, в зависимости от степени печеночной недостаточности могут наблюдаться вторичные нарушения, затрагивающие систему свертывания крови [17]. Согласно наиболее крупному среди опубликованных на сегодняшний день обзору пациентов с БНЭХ, в который включено 135 наблюдений, основной причиной смерти при естественном течении заболевания становится печеночная недостаточность [15].

Недавние исследования установили, что умеренный ненаследственный дефицит ЛКЛ может играть значимую роль в развитии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и криптогенного цирроза печени у детей и взрослых [18–24].

Ранняя диагностика ДЛКЛ имеет большое значение, поскольку в настоящее время разработана эффективная ферментозаместительная терапия заболевания, своевременное назначение которой может спасти жизнь и предотвратить развитие осложнений. ДЛКЛ не применяется в лечении новорожденных и детей первых месяцев жизни, которые имеют следующие клинико-лабораторные признаки: гепатоспленомегалию, отставание в физическом развитии, персистирующую рвоту и/или диарейный синдром, наличие кальцинатов в надпочечниках [8]. БНЭХ необходимо включать в дифференциально-диагностический алгоритм при наличии у ребенка любого возраста гепатоспленомегалии и повышения печеночных трансаминаз в сочетании с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. ДЛКЛ может быть заподозрен у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и криптогенным циррозом печени [24]. Дислипидемия, развивающаяся у больных с ДЛКЛ, может быть ошибочно расценена как проявление семейной гиперхолестеринемии.

Большое значение для выявления малосимптомных пациентов с ДЛКЛ имеет реализация программ по выявлению повышенного уровня холестерина в детском возрасте [25]. При подозрении на наличие ДЛКЛ выполняется исследование активности ЛКЛ в высушенных пятнах крови с применением ингибитора Lalistat 2 [26]. Активность фермента может определяться в фибробластах кожи и лейкоцитах [8]. Вспомогательным методом диагностики является микроскопическое исследование мазка периферической крови, в котором у больных с ДЛКЛ могут быть обнаружены вакуолизованные лимфоциты [27]. Для дополнительной верификации диагноза рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования [28].

Ведение детей с установленным ДЛКЛ целесообразно осуществлять в условиях Детского липидного центра с использованием мультидисциплинарного подхода. Наблюдение пациента осуществляется детским липидоло-

гом, педиатром или детским гастроэнтерологом совместно с детским кардиологом, детским эндокринологом и диетологом. Младенцам с подтвержденным диагнозом инфантильной формы ДЛКЛ (болезнь Вольмана) рекомендуется отказ от грудного вскармливания. В случае выраженного нарушения пищеварительных функций необходим перевод на парентеральное питание с ограничением липидных компонентов до улучшения состояния [8]. При энтеральном питании применяется гиполипидемическая диета, в которой жировой компонент представлен преимущественно среднецепочечными триглицеридами. Проводится также коррекция дефицита нутриентов.

В настоящее время основным методом патогенетического лечения ДЛКЛ является ферментозаместительная терапия рекомбинантной человеческой лизосомной кислотой липазой. Препарат себелипаза альфа был одобрен для лечения пациентов с дефицитом ЛКЛ в 2015 г.¹ После внутривенного введения препарат быстро поступает в клетки и путем захвата, опосредованного маннозо-6-фосфатными рецепторами, поглощается лизосомами. Результаты клинических испытаний показали хорошую переносимость себелипазы альфа и быструю устойчивую нормализацию параметров липидного обмена и печеночных ферментов у 59 пациентов с ДЛКЛ [29]. Инфузии лекарственного средства проводятся 1 раз в 2 нед. капельно внутривенно в условиях круглосуточно или дневного стационара [28]. Начальная доза препарата составляет 1 мг/кг 1 раз в нед. При необходимости возможно постепенное увеличение дозы до 3 мг/кг 1 раз в нед. Терапия продолжается пожизненно.

При наличии лабораторных признаков гепатоцитолитической используется гепатопротекторная терапия. При надпочечниковой недостаточности, которая может развиваться у больных с инфантильной формой ДЛКЛ вследствие кальциноза, назначаются системные кортикостероиды.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 3 лет направлена на обследование в Детский липидный центр на базе Московской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой в связи с гиперхолестеринемией и жалобами на периодические боли в животе. Дислипидемия впервые выявлена в возрасте 3 лет при амбулаторном обследовании по поводу хронических запоров. Уровень общего холестерина составлял 8,18 ммоль/л (норма – <4,4 ммоль/л), холестерина ЛНП – 7,69 ммоль/л (норма – <2,8 ммоль/л). Одновременно выявлено повышение аланинаминотрансферазы до 49 ед/л (норма – <29 ед/л).

Из анамнеза известно, что родители пациентки здоровы, брак не родственник. Беременность у матери первая, протекала с угрозой прерывания в первом триместре. Роды срочные оперативные по причине тазового предлежания плода. Масса ребенка при рождении – 3115 гр, длина – 54 см. Неонатальный период протекал без осо-

бенностей. На грудном вскармливании находилась до 7 мес., прикормы ввелись с 5 мес. Вакцинирована согласно Национальному календарю профилактических прививок России. В возрасте одного года у пациентки клинически диагностирована аллергия к белку коровьего молока. Простудными заболеваниями болела редко: 1–2 раза в год. Ранними атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниями (ССЗ) семейный анамнез неотягощен. Бабушка по линии отца страдает бронхиальной астмой.

В ходе осмотра и физикального обследования выявлено, что физическое развитие ребенка среднее, гармоничное. На коже в области нижних конечностей имелись единичные эритематозно-папулезные элементы с мелкопластинчатым шелушением. Внешних признаков нарушения обмена холестерина (ксантома, ксантелазма, липоидная дуга роговицы) не определялось. Сердечно-легочная деятельность была удовлетворительной. Живот умеренно вздут, при пальпации отмечалась незначительная болезненность в окологупочной и правой подвздошной областях, и в эпигастрии. Печень выступала на 2 см из-под края реберной дуги, край эластичный, безболезненный. Селезенка не была увеличена. Стул с задержками до 3 дней, плотный.

Согласно результатам лабораторных методов диагностики, в клиническом анализе крови воспалительные изменения, признаки анемии и тромбоцитопении не были выявлены. В биохимическом анализе крови было отмечено повышение аспартатаминотрансферазы до 57 ед/л (норма – <31 ед/л), аланинаминотрансферазы до 41 ед/л (норма – <29 ед/л), уровня лактатдегидрогеназы до 707 ед/л (норма – <430 ед/л), щелочной фосфатазы до 794 ед/л (норма – <727 ед/л).

Была выявлена дислипидемия: уровень общего холестерина составил 5,9 ммоль/л (при норме <4,4 ммоль/л), триглицеридов – 0,96 ммоль/л (при норме <0,84 ммоль/л), холестерина ЛНП – 4,4 ммоль/л (при норме <2,8 ммоль/л), холестерина ЛВП – 1,06 ммоль/л (при норме 1,16 ммоль/л), уровень Апо В1 – 1,39 г/л (при норме <0,9 г/л).

В результате эзофагогастроуденоскопии структурных и функциональных нарушений не выявлено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были выявлены эхо-признаки гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы печени. Селезенка не увеличена, структура однородная средней эхогенности. Обнаружены диффузные изменения поджелудочной железы. В эпигастриальной полости определялись множественные, увеличенные до 7–10 мм лимфатические узлы овальной формы с сохраненной архитектоникой.

Учитывая наличие у пациентки дислипидемии фенотипа II В, отсутствие в семейной истории ранних атеросклеротических ССЗ, жалобы на боли в животе, гепатомегалию и повышение уровня печеночных трансаминаз, были заподозрены дефицит лизосомной кислоты липазы и болезнь накопления эфиров холестерина. Для подтверждения диагноза было проведено определение активности ЛКЛ в высушенных пятнах крови, которое составило 0,00 (при норме от 0,16 до 1,80 М/час/пятно).

¹ FDA approves first drug to treat a rare enzyme disorder in pediatric and adult patients. FDA news release. WORLDPHARMANEWS. 2015. Available at: <https://www.worldpharmaneews.com/fda/3297-fda-approves-first-drug-to-treat-a-rare-enzyme-disorder-in-pediatric-and-adult-patients>.

В результате молекулярно-генетического исследования, проведенного в Медико-генетическом научном центре имени академика Н.П. Бочкова, была обнаружена мутация в экзоне 8 гена LIPA: синонимичный вариант NM_000235.3:c.894G>A в гомозиготном состоянии. Также было установлено, что оба родителя девочки имеют данный тип мутации в гетерозиготном состоянии. Пациентке был назначен препарат себелипаза альфа из расчета 1 мг/кг 1 раз в 14 дней. Была отмечена хорошая переносимость лечения. Благодаря ранней верификации диагноза и своевременно начатой патогенетической терапии прогноз течения ДЛКЛ, продолжительность и качество жизни ребенка были признаны благоприятными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы представляет собой редкую наследственную болезнь лизосомного накопления. Инfantильная форма заболевания, известная как болезнь Вольмана, характеризуется глубоким дефицитом фермента ЛКЛ и при отсутствии ферментоза-

местительной терапии приводит к гибели пациентов в первые 6 мес. жизни. Форма ДЛКЛ у детей и взрослых или болезнь накопления эфиров холестерина развивается на фоне частично сохранных функций фермента ЛКЛ и в течение длительного времени может оставаться необнаруженной, приводя к необратимым повреждениям печени и развитию атеросклеротического повреждения сосудов.

В настоящее время имеются доступные методы диагностики заболевания, разработан способ эффективной патогенетической терапии. 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, в свою очередь, позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов с дефицитом лизосомной кислой липазы и улучшить качество их жизни.

Поступила / Received 08.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 21.01.2022
Принята в печать / Accepted 23.01.2022



Список литературы / References

- Zhang H. Lysosomal acid lipase and lipid metabolism: new mechanisms, new questions, and new therapies. *Curr Opin Lipidol.* 2018;29(3):218–223. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000507>.
- Боголюбова А.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е., Шварц А.М., Белоусов П.В. Фарнезоидный рецептор (FXR) как потенциальная терапевтическая мишень при неалкогольной жировой болезни печени и ассоциированных заболеваниях. *Сахарный диабет.* 2017;20(6):449–453. <https://doi.org/10.14341/DM9374>.
- Bogolyubova A.V., Mayorov A.Y., Mishina E.E., Schwartz A.M., Belousov P.V. Farnesoid X receptor (FXR) as a potential therapeutic target in nonalcoholic fatty liver disease and associated syndromes. *Diabetes Mellitus.* 2017;20(6):449–453. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9374>.
- Carter A., Brackley S.M., Gao J., Mann J.P. The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: a rare condition that mimics NAFLD. *J Hepatol.* 2019;70(1):142–150. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.028>.
- Каменец Е.А., Печатникова Н.Л., Какаулина В.С., Михайлова С.В., Строчкова Т.В., Жаркова М.С. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы у российских больных: молекулярная характеристика и эпидемиология. *Медицинская генетика.* 2019;18(8):3–16. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.08.3-16>.
- Kamenets E.A., Pechatnikova N.L., Kakaulina V.S., Mikhaylova S.V., Strokova T.V., Zharkova M.S. et al. Lysosome acid lipase deficiency in Russian patients: molecular characteristic and epidemiology. *Medical Genetics.* 2019;18(8):3–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.08.3-16>.
- Del Angel G, Hutchinson AT, Jain NK, Forbes CD, Reynders J. Large-scale functional LIPA variant characterization to improve birth prevalence estimates of lysosomal acid lipase deficiency. *Hum Mutat.* 2019;40(11):2007–2020. <https://doi.org/10.1002/humu.23837>.
- Abramov A., Schorr S., Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. *AMA J Dis Child.* 2021;S0021–7557(21)00056–5. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1956.02060020284010>.
- Witeck C.D.R., Schmitz A.C., de Oliveira J.M.D., Porporatti A.L., Canto G. De Luca, Pires M.M.S. Lysosomal acid lipase deficiency in pediatric patients: a scoping review. *J Pediatr (Rio J).* 2021;S0021–7557(21)00056–5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.03.003>.
- Дегтярева А.В., Пучкова А.А., Жданова С.И., Дегтярев Д.Н. Болезнь Вольмана – тяжелая младенческая форма дефицита лизосомной кислой липазы. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2019;7(2):42–51. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-12003>.
- Degtyareva A.V., Puchkova A.A., Zhdanova S.I., Degtyarev D.N. Wolman disease is a severe infant form of lysosomal acid lipase deficiency. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2019;7(2):42–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-12003>.
- Агеева Н.В., Дегтярева А.В., Михайлова С.В., Первунина Т.М., Строчкова Т.В., Сурков А.Н. Новые подходы к диагностике и терапии инфантильной формы дефицита лизосомной кислой липазы: мнение экспертов. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2019;(3):6–9. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Novye_podhody_k_diagnostike_i_terapii_infantilynoy_formy_deficita_lizosomnoy_kisloy_lipazy_mnenie_ekspertov/.
- Ageeva N.V., Degtyareva A.V., Mikhaylova S.V., Pervunina T.M., Strokova T.V., Surkov A.N. New approaches to the diagnosis and treatment of lysosomal acid lipase deficiency infantile-onset form: experts opinion. *RMJ. Medical Review.* 2019;(3):6–9. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Novye_podhody_k_diagnostike_i_terapii_infantilynoy_formy_deficita_lizosomnoy_kisloy_lipazy_mnenie_ekspertov/.
- Строчкова Т.В., Багаева М.Э., Матинян И.А. Дефицит лизосомной кислой липазы. *PMЖ.* 2017;(19):1346–1351. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Deficit_lizosomnoy_kisloy_lipazy/.
- Strokova T.V., Bagaeva M.E., Matinyan I.A. Lysosomal acid lipase deficiency. *RMJ.* 2017;(19):1346–1351. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Deficit_lizosomnoy_kisloy_lipazy/.
- Silva E.S., Klauedel-Dreszler M., Bakuta A., Oliva T., Sousa T., Fernandes P.C. et al. Early onset lysosomal acid lipase deficiency presenting as secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: Two infants treated with sebelipase alfa. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018;42(5):e77–e82. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.03.012>.
- Jones S.A., Valayannopoulos V., Schneider E., Eckert S., Banikazemi M., Bialer M. et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med.* 2016;18(5):452–458. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.108>.
- Baratta F., Pastori D., Ferro D., Carluccio G., Tozzi G., Angelico F. et al. Reduced lysosomal acid lipase activity: a new marker of liver disease severity across the clinical continuum of non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol.* 2019;25(30):4172–4180. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i30.4172>.
- Wierzbicka-Rucińska A., Jańczyk W., Ługowska A., Lebensztejn D., Socha P. Diagnostic and therapeutic management of children with lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D). Review of the literature and own experience. *Dev Period Med.* 2016;20(3):212–215. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27941191/>.
- Bernstein D.L., Hülkova H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013;58(6):1230–1243. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.014>.
- Burton B.K., Deegan P.B., Enns G.M., Guardamagna O., Horslen S., Hovingh G.K., et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(6):619–625. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000935>.
- Botero V., Garcia V.H., Gomez-Duarte C., Aristizabal A.M., Arrunategui A.M., Echeverri G.J. et al. Lysosomal Acid Lipase Deficiency, a Rare Pathology: The First Pediatric Patient Reported in Colombia. *Am J Case Rep.* 2018;19:669–672. <https://doi.org/10.12659/AJCR.908808>.

18. Baratta F., Pastori D., Del Ben M., Polimeni L., Labbadia G., Di Santo S. et al. Reduced Lysosomal Acid Lipase Activity in Adult Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *EBioMedicine*. 2015;2(7):750–754. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.05.018>.
19. Selvakumar P.K., Kabbany M.N., Lopez R., Tozzi G., Alisi A., Alkhoury N., Nobili V. Reduced lysosomal acid lipase activity – a potential role in the pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease in pediatric patients. *Dig Liver Dis*. 2016;48(8):909–913. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.04.014>.
20. Polimeni L., Pastori D., Baratta F., Tozzi G., Novo M., Vicinanza R. et al. Spleen dimensions are inversely associated with lysosomal acid lipase activity in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Intern Emerg Med*. 2017;12(8):1159–1165. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1746-1>.
21. Angelico F., Corradini S.G., Pastori D., Fargion S., Fracanzani A.L., Angelico M. et al. Collaborative Research Group. Severe reduction of blood lysosomal acid lipase activity in cryptogenic cirrhosis: a nationwide multi-centre cohort study. *Atherosclerosis*. 2017;262:179–184. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.038>.
22. Vespasiani-Gentilucci U., Gallo P., Piemonte F., Riva E., Porcari A., Vorini F. et al. Lysosomal Acid Lipase Activity Is Reduced Both in Cryptogenic Cirrhosis and in Cirrhosis of Known Etiology. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156113>.
23. Shteyer E., Villenchik R., Mahamid M., Nator N., Safadi R. Low Serum Lysosomal Acid Lipase Activity Correlates with Advanced Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):312. <https://doi.org/10.3390/ijms17030312>.
24. Bay L., Velasco C.C., Ciocca M., Cotti A., Cuarterolo M., Fainboim A. et al. Liver disease and dyslipidemia as a manifestation of lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D). Clinical and diagnostic aspects, and a new treatment. An update. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(3):287–293. <https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.287>.
25. Chora J.R., Alves A.C., Medeiros A.M., Mariano C., Lobarinhas G., Guerra A. et al. Lysosomal acid lipase deficiency: a hidden disease among cohorts of familial hypercholesterolemia? *J Clin Lipidol*. 2017;11(2):477–484.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.11.002>.
26. Hamilton J., Jones I., Srivastava R., Galloway P. a new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalstat 2. *Clin Chim Acta*. 2012;413(15–16):1207–1210. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.03.019>.
27. Anderson G., Smith V.V., Malone M., Sebire N.J. Blood film examination for vacuolated lymphocytes in the diagnosis of metabolic disorders; retrospective experience of more than 2,500 cases from a single centre. *J Clin Pathol*. 2005;58(12):1305–1310. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.027045>.
28. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Вишнёва Е.А. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(3):239–243. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i3.1573>.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S., Mikhailova S.V., Zakharova E.U., Vishnyova E.A. et al. Deficiency of Lysosomal Acid Lipase: Clinical Recommendations for Child Health Care Delivery. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(3):239–243. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v13i3.1573>.
29. Burton B.K., Feillet F., Furuya K.N., Marulkar S., Balwani M. Sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: final results of the arise study. *J Hepatol*. 2021;S0168–8278(21)02171–1. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.10.026>.

Информация об авторах:

Пшеничникова Ирина Игоревна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125445, Россия, Москва, ул. Смольная, д. 38; Pshenichnikovall@rmapo.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125445, Россия, Москва, ул. Смольная, д. 38; zakharova-rmapo@yandex.ru

Скоробогатова Екатерина Владимировна, к.м.н., заведующая педиатрическим отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

Бочарова Татьяна Ивановна, детский гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28;

Коба Юлия Владиславовна, ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125445, Россия, Москва, ул. Смольная, д. 38; yuliakoba777@gmail.com

Information about the authors:

Irina I. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 38, Smolnaya St., Moscow, 125445, Russia; Pshenichnikovall@rmapo.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 38, Smolnaya St., Moscow, 125445, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru

Ekaterina V. Skorobogatova, Cand. Sci. (Med.), Head of Pediatrics Department, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

Tatiana I. Bocharova, Pediatric Gastroenterologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Yulia V. Koba, Resident Physician of Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 38, Smolnaya St., Moscow, 125445, Russia; yuliakoba777@gmail.com