

Маски редкой патологии: клинический случай дефицита лизосомной кислой липазы с малосимптомным началом и отсроченной верификацией диагноза

И.И. Пшеничникова^{1,2,3,✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, Pshenichnikovaii@rmapo.ru

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

С.Н. Борзакова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-5544-204X>

А.В. Мирошина^{2,3}, <https://orcid.org/0009-0000-0432-4617>

М.В. Ежов⁴, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, marat_ezhov@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

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

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения Москвы; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ, болезнь накопления эфиров холестерина, OMIM #278000) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *LIPA*, приводящее к нарушению гидролиза эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах. Проявляется гепатомегалией, дислипидемией, повышением трансаминаз, стеатозом, а при тяжелых формах – прогрессирующим фиброзом печени и ранним атеросклерозом. Описан клинический случай ДЛКЛ у девочки 8 лет, характеризующийся дебютом в раннем возрасте, отсутствием типичной задержки физического развития и выраженным полиморфизмом клинических проявлений. На протяжении нескольких лет преобладала гастроинтестинальная симптоматика в сочетании с анемией, носовыми кровотечениями и утомляемостью, расценивавшимися как функциональные нарушения. Диагностический поиск был инициирован поздно, несмотря на наличие гепатомегалии, стойкой гиперхолестеринемии и повышения трансаминаз. Диагноз верифицирован на основании снижения ферментативной активности лизосомной кислой липазы и молекулярно-генетического анализа (вариант с.894G>A в гене *LIPA* в гомозиготном состоянии). Отмечено прогрессирование стеатоза и фиброза печени при отсутствии своевременного начала заместительной ферментной терапии. Клинический пример иллюстрирует сложность ранней диагностики лизосомных болезней накопления в педиатрической практике. Случай подчеркивает диагностические сложности, обусловленные фенотипической вариабельностью и клиническим сходством с более распространенными состояниями, включая семейную гиперхолестеринемию. В статье обсуждаются дифференциально-диагностические подходы, в числе которых исключение вирусных гепатитов, болезни Вильсона, аутоиммунных заболеваний печени, наследственных болезней обмена. Подчеркивается необходимость ранней диагностики, проведения семейного скрининга и оптимизации доступа к заместительной ферментной терапии. Обозначены перспективы разработки программ неонатального скрининга и направлений таргетной терапии, включая генные технологии. Данный случай акцентирует необходимость повышения настороженности клиницистов и внедрения системных диагностических алгоритмов в клиническую практику.

Ключевые слова: болезнь накопления эфиров холестерина, лизосомные болезни накопления, гиперхолестеринемия, стеатогепатит, фиброз печени, эзетимиб, диагностика, ферментозаместительная терапия, педиатрическая практика

Для цитирования: Пшеничникова ИИ, Захарова ИН, Борзакова СН, Мирошина АВ, Ежов МЕ. Маски редкой патологии: клинический случай дефицита лизосомной кислой липазы с малосимптомным началом и отсроченной верификацией диагноза. *Медицинский совет*. 2025;19(11):169–177. <https://doi.org/10.21518/ms2025-286>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Masks for a rare pathology: A clinical case of lysosomal acid lipase deficiency with asymptomatic onset and delayed verification of diagnosis.

Irina I. Pshenichnikova^{1,2,3,✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, Pshenichnikovaii@rmapo.ru

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

Svetlana N. Borzakova^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-5544-204X>

Aleksandra V. Miroshina^{2,3}, <https://orcid.org/0009-0000-0432-4617>

Marat V. Ezhov⁴, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, marat_ezhov@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

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

³ Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

⁴ National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Lysosomal acid lipase deficiency (LALD, cholesterol ester storage disease, OMIM #278000) is a rare autosomal recessive disorder resulting from underlying LIPA gene mutations, leading to impaired hydrolysis of cholesterol esters and triglycerides within lysosomes. Common presenting symptoms include hepatomegaly, dyslipidemia, increased transaminases, steatosis, and in severe forms – progressive liver fibrosis and early atherosclerosis. The presented clinical case describes the management of LALD in an 8-year-old girl, characterized by early age onset, absence of typical delay in physical development and pronounced polymorphism of clinical manifestations. For several years, gastrointestinal symptoms combined with anemia, nosebleeding, and fatigue, which were evaluated as functional disorders prevailed. The diagnostic search was initiated late, despite the presence of hepatomegaly, persistent hypercholesterolemia, and elevated transaminases. The diagnosis was verified based on decreased enzymatic activity of lysosomal acid lipase and results of the molecular genetic analysis (variant c.894G>A in the LIPA gene in the homozygous state). Liver steatosis and fibrosis progression was observed in the absence of timely initiation of enzyme replacement therapy. A clinical example demonstrates the difficulties of early diagnosis of lysosomal storage diseases in pediatric practice. The case highlights the diagnostic challenges due to phenotypic variability and clinical similarities with more common disorders, including familial hypercholesterolemia. The article discusses differential diagnostic approaches, including exclusion of viral hepatitis, Wilson's disease, autoimmune liver diseases, and hereditary metabolic diseases. The need for early diagnosis, family screening and optimization of access to enzyme replacement therapy has been underlined. The article also outlines promising directions in the development of neonatal screening programs and areas of targeted therapy, including gene technologies. This case emphasizes the need to increase the alertness of clinicians and introduce systemic diagnostic algorithms into clinical practice.

Keywords: cholesterol ester storage disease; lysosomal storage diseases, hypercholesterolemia, steatohepatitis, liver fibrosis, ezetimibe, diagnostics, enzyme replacement therapy, pediatric practice

For citation: Pshenichnikova II, Zakharova IN, Borzakova SN, Miroshina AV, Ezhov MV. Masks for a rare pathology: A clinical case of lysosomal acid lipase deficiency with asymptomatic onset and delayed verification of diagnosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):169–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-286>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Редкие наследственные метаболические заболевания (РНМЗ) представляют собой сложную диагностическую категорию в педиатрической практике. Несмотря на их индивидуальную редкость, в совокупности они оказывают существенное влияние на структуру детской заболеваемости и инвалидизации, нередко оставаясь нераспознанными на протяжении длительного времени [1, 2]. Лизосомные болезни накопления (ЛБН), в том числе дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ), относятся к числу наиболее трудно диагностируемых РНМЗ.

ДЛКЛ – аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене *LIPA*, является очень редким заболеванием, с распространенностью в различных популяциях от 1 на 170 000 до 290 000 [3]. Болезнь характеризуется нарушением гидролиза эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах, что приводит к их накоплению в печени, селезенке и других органах, вызывая гепатоспленомегалию, дислипидемию и прогрессирующее поражение печени [4].

В связи с полиморфизмом клинических проявлений и низкой настроженностью диагностических служб,

заболевание часто остается нераспознанным длительное время [1]. Спектр проявлений ДЛКЛ включает тяжелую инфантильную форму – болезнь Вольмана – и позднюю, более мягкую клинически маскирующуюся форму – болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ), дебютирующую в детском или подростковом возрасте [3].

Несмотря на наличие биохимических признаков (гиперхолестеринемия, повышение уровня трансаминаз, гепатомегалия), заболевание часто принимается за более распространенные патологии, включая метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЖБП) и семейную гиперхолестеринемию [5]. Отсутствие включения ДЛКЛ в диагностические алгоритмы приводит к длительной задержке постановки диагноза, усугубляя прогрессирование заболевания [1].

Целью настоящей публикации является представление клинического случая БНЭХ у ребенка с минимальной симптоматикой и отсроченной верификацией диагноза, что подчеркивает необходимость включения данного заболевания в дифференциально-диагностический ряд при обнаружении стойкой дислипидемии и признаков поражения печени.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Анамнез жизни. Пациентка, девочка 8 лет, родилась 04.11.2016 от четвертой беременности, протекавшей на фоне выраженного психоэмоционального стресса, значительного набора массы тела и астенизации матери. Роды срочные, самостоятельные. Масса тела при рождении – 3460 г (50–75 перцентиль по стандартам ВОЗ, 2006), рост – 54 см (75–90 перцентиль), оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Ранний неонатальный период протекал без осложнений. Получала грудное вскармливание до 2 лет и 1 мес. Профилактические прививки проводились по национальному календарю до 1 года; затем родители отказались от проведения вакцинации в связи с неблагоприятными реакциями (нарушения сна, отказ от еды).

Семейный анамнез. У отца пациентки в возрасте 30 лет диагностирована ишемическая болезнь сердца. Бабушка по отцовской линии страдает ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, гиперхолестеринемией. По материнской линии у родственников первой степени родства диагностированы гипотиреоз и непереносимость белков коровьего молока. Старший брат пациентки (2008 года рождения) с подросткового возраста страдает аутоиммунным тиреоидитом.

Жалобы и клинические проявления. С раннего возраста у пациентки наблюдались множественные неспецифические симптомы, ошибочно интерпретируемые как функциональные расстройства.

В грудном возрасте (0–1 год) ведущими жалобами были гастроинтестинальные нарушения. Срыгивания фонтаном, не связанные с перекормом, наблюдались до 8 мес., сопровождаясь выраженным вздутием живота. С рождения отмечались хронические запоры с задержкой стула до 7 дней, что вызывало беспокойство ребенка, требовало применения слабительных средств и очистительных клизм. Были характерны эпизоды длительной икоты (продолжительностью до нескольких часов), не связанные с приемом пищи или другими триггерными факторами. Рецидивирующие вульвиты (3–4 эпизода в год) проявлялись покраснением и зудом, что корректировалось местной терапией. Частые респираторные вирусные инфекции (4–5 раз в год) протекали с затяжным восстановительным периодом, сопровождаясь субфебрилитетом и общей слабостью.

В раннем детском возрасте (1–3 года) гастроинтестинальные симптомы оставались доминирующими. Пациентка продолжала страдать от хронических запоров, постоянно предъявляла жалобы на дискомфорт в абдоминальной области. Сохранялось вздутие и увеличение в размерах живота, что требовало подбора свободной одежды. Появились первые гематологические проявления: спонтанные носовые кровотечения (1–2 раза в мес., продолжительностью до 5 мин) и анемия легкой степени (гемоглобин 90–100 г/л), выявленная при рутинных анализах. Как в покое, так и после физической нагрузки возникали эпизодические ноющие боли в шее, верхних и нижних конечностях. Отмечалась выраженная утомляемость: ребенок нередко отказывался от самостоятельной

ходьбы, просился на руки. Была характерна выраженная психоэмоциональная лабильность.

В дошкольном возрасте (3–6 лет) клиническая картина продолжала прогрессировать: симптоматика становилась более выраженной и разносторонней. Хронические запоры сохранялись, требовали постоянного немедикаментозного контроля (в рацион регулярно включались продукты и отвары трав со слабительным эффектом). Боли в животе участились (до 3–4 раз в нед.), чаще всего локализовались в околопупочной области.

Частота носовых кровотечений увеличилась (до 2–3 эпизодов в мес.), при этом отдельные эпизоды были обильными. Анемия сохранялась. Регулярно регистрировались головные боли диффузного характера (1–2 раза в нед.) умеренной интенсивности, купирующиеся после отдыха. Боли в конечностях приобрели стойкий характер (до 3–4 раз в нед.). Также наблюдались эпизоды одышки и выраженной астении даже при незначительной физической нагрузке. Инфекционные заболевания протекали тяжело, с удлиненным восстановительным периодом (до 3–4 нед.). В возрасте 5 лет при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были выявлены признаки умеренной гепатоспленомегалии, увеличения мезентериальных лимфоузлов, которые трактовались как возможные постинфекционные изменения. С раннего возраста, несмотря на прогрессирование метаболических нарушений, физическое развитие пациентки оставалось в пределах средних возрастных норм, характеризуясь гармоничным соматическим статусом.

Одновременно с этим, при наличии широкого спектра стойких клинических симптомов, состояние ребенка в течение длительного времени расценивалось как проявления функциональных расстройств. Самостоятельно назначаемые матерью препараты (витамин D, железо, омега-3) давали кратковременное улучшение самочувствия.

Диагностический поиск был инициирован только в возрасте 5 лет, когда по инициативе матери впервые выполнено биохимическое исследование крови. Анализ выявил гиперхолестеринемию (общий холестерин – 7,8 ммоль/л при референсных значениях <5,2 ммоль/л), повышение концентрации липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП – 4,9 ммоль/л при норме <3,0 ммоль/л), триглицеридов (2,3 ммоль/л при норме <1,7 ммоль/л), а также небольшое повышение активности печеночных трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ – 58 Ед/л) и аланинаминотрансферазы (АЛТ – 62 Ед/л) при верхней границе нормы <40 Ед/л.

Пациентка обследована амбулаторно. Исключены инфекционные и паразитарные причины цитолиза: проведены серологические исследования на вирус Эпштейна–Барра (EBV), гепатиты В и С, лямблиоз. Все показатели, включая IgM и IgG к EBV, HBsAg, Anti-HCV, IgA/M/G к *Giardia lamblia*, оказались отрицательными, что исключило наиболее частые инфекционные причины поражения печени. Проведен серологический скрининг на глютенную энтеропатию: IgG к глиадину – значительно повышен (32,75 Ед/мл, при норме до 12,5), IgA к глиадину – на верхней границе нормы (9,3 Ед/мл),

антитела к тканевой трансглутаминазе IgA и IgG – в пределах нормы. При нормальном уровне общего IgA и отрицательных антителах к tTG данные не подтверждают целиакию, однако были расценены как возможное проявление глютен-чувствительности. На этом основании была назначена безглютеновая диета, без выполнения биопсии тонкой кишки или дополнительных иммунологических исследований. Отсутствие клинической положительной динамики на фоне диеты в течение нескольких месяцев поставило под сомнение адекватность такого подхода.

В мае 2023 г. (в возрасте 6 лет и 6 мес.) больная консультирована кардиологом. По данным ультразвукового исследования сердца клапанный аппарат без видимых структурных изменений. Полости сердца не расширены, сократительная способность миокарда удовлетворительная. Поставлен диагноз: семейная гиперхолестеринемия, рекомендована диетическая коррекция. В июне 2023 г. в связи с сохраняющимися жалобами на хронические запоры, периодические боли в животе, слабость и носовые кровотечения пациентка госпитализирована. При обследовании подтверждены гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и повышенная эхогенность по данным ультразвукового исследования. При физикальном обследовании печень +1,5 см от края реберной дуги по правой среднеключичной линии, селезенка не пальпировалась. Лабораторные данные показали минимальный синдром цитолиза (АСТ 55 Ед/л, АЛТ 60 Ед/л), гиперхолестеринемия (общий холестерин 7,79 ммоль/л, ХС ЛНП 5,2 ммоль/л) и гипертриглицеридемию (триглицериды 2,2 ммоль/л).

Дополнительно в рамках уточнения этиологии метаболических нарушений был проведен комплекс специализированных лабораторно-генетических исследований. Потовая проба для исключения муковисцидоза была в норме. По результатам тандемной масс-спектрометрии исключены распространенные врожденные нарушения обмена аминокислот, органических кислот и жирных кислот. На основании нормальной ферментной активности исключены болезнь Гоше, болезнь Сандгофа, Тея – Сакса, Краббе, Шиндлера, нейрональный цероидный липофусциноз II типа, фукозидоз, альфа- и бета-маннозидоз, GM1-ганглиозидоз, метакроматическая лейкодистрофия. Для исключения болезни Вильсона исследован церулоплазмин, уровень которого составил 30 мг/дл (норма 20–60 мг/дл).

Установлены диагнозы: хронический запор субкомпенсированный, гиперхолестеринемия с повышением ХС ЛНП, стеатогепатит минимальной степени активности, спленомегалия, меланоз склер и радужек, рецидивирующие носовые кровотечения. Назначенное лечение включало симптоматические меры (ингаляции с аминокaproновой кислотой для купирования носовых кровотечений, ультразвуковую терапию на миндалины, озокерит на область эпигастрия и живота) и медикаментозную терапию: урсодезоксихолевую кислоту (10 мг/кг/сут), омега-3 жирные кислоты, метронидазол и биопрепараты.

В июле 2023 г. исследована активность лизосомной кислой липазы, выявлено снижение до 26 нм/ч/мг/белка (норма 150–670). Генетическое исследование, проведенное методом массового параллельного секвенирования (NGS-панель «Болезни обмена веществ»), выявило у пациентки гомозиготную синонимичную мутацию с.894G>A (p.Gln298Gln) в 8 экзоне гена *LIPA* (NM_001127605.2). Повторное исследование активности лизосомной кислой липазы в пятнах высушенной крови показало снижение активности до 0,01 нм/ч/пятно (норма 0,16–1,8). Таким образом, полученные данные подтвердили генетически верифицированный диагноз дефицита лизосомной кислой липазы (болезнь накопления эфиров холестерина, OMIM #278000).

В октябре 2023 г. пациентка консультирована во ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Объективно выявлена гепатомегалия: печень пальпировалась по правой передне-подмышечной линии на +2 см, по правой среднеключичной линии – на +4 см, по правой парастернальной – на +4,5 см, по срединной линии – на +5,5 см, по левой парастернальной линии – на +1 см. Селезенка при пальпации не определялась. С учетом генетически подтвержденного диагноза рекомендовано проведение патогенетической терапии. Назначены диетотерапия и нутритивная поддержка.

В Российской Федерации заместительная ферментная терапия себелипазой альфа доступна детям до 18 лет при поддержке благотворительного фонда «Круг добра»¹.

Однако пациентка проживает за пределами РФ, где препарат пока не зарегистрирован / не финансируется государством, что затруднило своевременное начало патогенетического лечения на момент наблюдения. Через год после установления диагноза пациентка повторно госпитализирована в связи с прогрессированием заболевания. Отмечена отрицательная динамика клинического состояния: нарастание размеров печени и селезенки, усугубление биохимических нарушений. По данным лабораторного обследования выявлены выраженная дислипидемия (общий холестерин – 9,63 ммоль/л, ХС ЛВП – 0,78 ммоль/л, триглицериды – 2,0 ммоль/л) и нарастание цитолитического синдрома (АЛТ – 111 Ед/л, АСТ – 59 Ед/л).

По данным эхокардиографии отмечены новые изменения: фрагментарное уплотнение створок аортального клапана и незначительное утолщение краев створок митрального клапана, что может свидетельствовать о старте атеросклеротического процесса. По результатам ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА) толщина комплекса интима-медиа сонных артерий не увеличена: справа и слева по 0,4 мм.

В октябре 2024 г. пациентка консультирована липидологом. По результатам эластографии печени выявлены признаки умеренного стеатоза (стадия S2) и начальные признаки фиброза (F1–F2). С учетом быстрого прогрессирования заболевания настоятельно рекомендовано как можно более раннее начало патогенетической ферментозаместительной терапии. Ввиду ее временной

¹ Фонд «Круг добра». Режим доступа: <https://xn--80abfdb8athfre5ah.xn--p1ai/>.

недоступности в качестве промежуточной меры назначен ингибитор кишечного всасывания холестерина эзетимиб в дозе 10 мг/сут. Следует отметить, что применение эзетимиба носило вспомогательный характер и не предполагало значительного влияния на течение основного заболевания. Показатели липидного профиля оставались значительно измененными.

В отсутствие патогенетического лечения продолжалось прогрессирование заболевания. По результатам контрольного ультразвукового исследования органов брюшной полости от марта 2025 г. сохранялись выраженная гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, а также увеличение лимфатических узлов в воротах печени и брыжеечной области. Эластография печени продемонстрировала нарастание стеатоза до стадии S3 (CAP: 329 дБ/м, что свидетельствует о значительном жировом компоненте в паренхиме печени) и сохранение умеренного фиброза – стадия F2 по шкале METAVIR.

На момент подготовки публикации осуществляется процесс оформления и получения патогенетической ферментозаместительной терапии себелипазой альфа.

Динамика показателей липидного обмена с момента первичного выявления нарушений представлена в *табл. 1*, отражающей уровни общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов и индекс атерогенности.

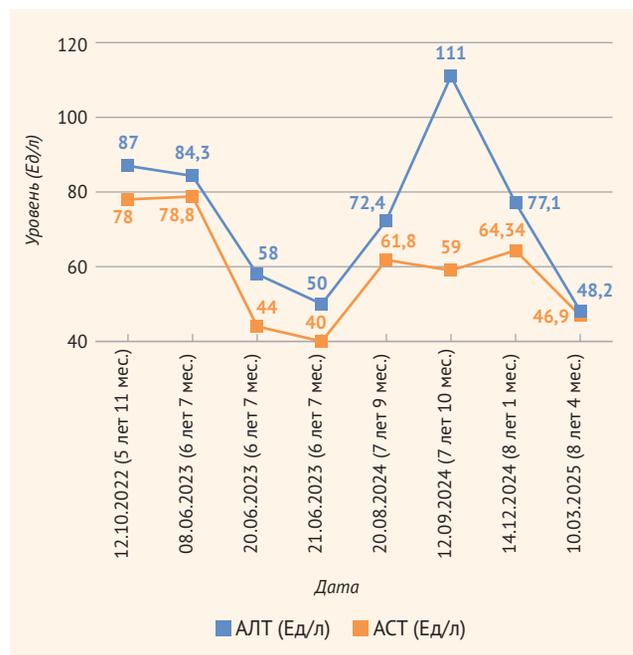
Изменения активности печеночных трансаминаз в ходе наблюдения визуализированы на *рисунке*, демонстрируя эпизоды обострения цитолитического синдрома и их соотношенность с клиническими этапами течения заболевания. График отражает эпизоды повышения трансаминаз, соответствующие фазам биохимической активности заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай иллюстрирует одну из наиболее характерных трудностей, сопровождающих диагностику БНЭХ у детей, – фенотипическую вариабельность и атипичное течение, маскирующее истинную природу заболевания. У пациентки с раннего возраста наблюдался комплекс стойких, но неспецифических симптомов (дисфункция желудочно-кишечного тракта, анемия, носовые кровотечения, синдром цитолиза, дислипидемия), однако физическое развитие оставалось в пределах возрастной нормы, что способствовало длительной трактовке состояния как функционального. Диагноз дефицита лизосомной кислой липазы был верифицирован лишь после инициированной семьей метаболической и генетической диагностики, включающей определение активности лизосомной кислой липазы (26 нм/ч/мг белка) и выявление гомозиготного варианта с.894G>A в гене *LIPA*. Данный случай подчеркивает необходимость включения ДЛКЛ в спектр дифференциального поиска при сочетании повышения уровня трансаминаз, гепатоспленомегалии и нарушений липидного обмена, вне зависимости от наличия или отсутствия задержки физического развития.

● **Рисунок.** Динамика уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) у пациентки с дефицитом лизосомной кислой липазы в период с октября 2022 г. по апрель 2025 г.

● **Figure.** Changes in alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels in a patient with lysosomal acid lipase deficiency in the period from October 2022 to April 2025



● **Таблица 1.** Динамика липидного профиля

● **Table 1.** Changes in lipid profile values over time

Дата	Возраст	ОХС, ммоль/л	ХС ЛНП, ммоль/л	ХС ЛВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ИА
12.10.2022	5 лет 11 мес.	9,11	7,4	0,85	1,89	9,7
08.06.2023	6 лет 7 мес.	9,21	7,13	1,43	1,67	5,4
20.06.2023	6 лет 7 мес.	7,79	5,2	1,5	1,16	4,2
25.07.2023	6 лет 8 мес.	9,34	7,26	1,45	1,81	5,4
21.10.2023	6 лет 11 мес.	10,16	7,39	1,52	2,09	5,7
12.09.2024	7 лет 10 мес.	9,63	6,8	0,78	-	11,3
20.08.2024	7 лет 9 мес.	11,53	8,97	1,81	1,54	5,4
14.12.2024	8 лет 1 мес.	9,52	6,98	1,58	1,74	5,0
10.03.2025	8 лет 4 мес.	9,12	6,36	1,42	1,93	5,4
26.04.2025	8 лет 5 мес.	8,45	6,07	1,38	3,21	5,1

Примечание. ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ИА – индекс атерогенности.

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Диагностика ДЛКЛ осложняется редкостью заболева- ния и неспецифичностью клинических проявлений, кото- рые часто перекрываются с более распространенными патологиями, такими как метаболически ассоциирован- ная жировая болезнь печени, семейная гиперхолестери- немия или целиакия [5–7]. Систематический обзор кли- нических и лабораторных характеристик ДЛКЛ у детей выявил, что гепатомегалия, спленомегалия, анемия, дисли- пидемия и повышение уровня трансаминаз являются наи- более частыми проявлениями, однако эти признаки не- редко ошибочно приписываются другим заболеваниям [8]. Особое значение имеет сходство ДЛКЛ с НАЖБП, что мож- ет приводить к диагностическим ошибкам. В исследова- нии R.W. Nimes et al. описаны случаи, когда ДЛКЛ был вы- явлен у детей, изначально диагностированных с МАЖБП, после отсутствия улучшения биохимических показателей на фоне стандартной терапии [9].

РОЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

Диагноз ДЛКЛ подтверждается путем измерения актив- ности ЛКЛ предпочтительно в сухих каплях крови и гене- тического анализа для выявления патогенных вариантов в гене *LIPA* [10]. В данном случае тест в сухих каплях кро- ви показал значительное снижение активности ЛКЛ, а ге- нетическое секвенирование выявило мутацию с.894G>A, которая является одной из наиболее частых при БНЭХ и ас- социрована с остаточной ферментативной активностью, объясняющей более мягкий фенотип [11]. Генетическое те- стирование не только подтверждает диагноз, но и позво- ляет провести скрининг родственников, что особенно важ- но в семьях с аутосомно-рецессивным наследованием [11].

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Без адекватного лечения ДЛКЛ прогрессирует, при- вода к фиброзу печени, циррозу и повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений за счет накопления ли- пидов в сосудистых стенках [3]. У пациентки наблюдалось ухудшение клинического состояния, включая нарастание размеров печени и селезенки, усиление дислипидемии и цитолитического синдрома. Эластография печени выяви- ла прогрессирование стеатоза до стадии S3 и умеренный фиброз (F2), что свидетельствует о значительном повреж- дении паренхимы [4]. Эхокардиографические изменения, такие как фрагментарное уплотнение створок аортально- го клапана и утолщение краев митрального клапана, ука- зывают на ранние признаки атеросклеротического про- цесса, что согласуется с данными о роли ДЛКЛ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Семейный анам- нез пациентки, включающий ишемическую болезнь сер- дца у отца и гиперхолестеринемия у бабушки, подчерки- вает необходимость оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с ДЛКЛ и их родственников.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Ферментозаместительная терапия (ФЗТ) с использо- ванием себелипазы альфа является стандартом лечения ДЛКЛ, демонстрируя значительное улучшение липидного профиля, уменьшение органомегалии и повышение выживаемости как при болезни Вольмана, так и при БНЭХ [12–14]. В дан- ном случае ФЗТ не была начата, поскольку препарат пока отсутствует в национальном реестре лекарственных средств страны проживания пациентки, тогда как в ряде других го- сударств, включая Россию, он уже включен в клиническую практику. Пациентка получала лишь симптоматическое ле- чение: диетотерапию, урсодезоксихолевую кислоту и эзе- тимиб (10 мг/сут), которое не оказало значимого влияния на течение заболевания: продолжается прогрессирование стеатоза и фиброза печени. Планируемое введение себе- липазы альфа потенциально способно замедлить или обра- тить развитие заболевания [15], что подчеркивает необхо- димость устранения региональных барьеров доступа к ФЗТ, особенно в странах с ограниченными ресурсами.

СЕМЕЙНЫЙ СКРИНИНГ И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Учитывая аутосомно-рецессивный характер ДЛКЛ, се- мейный скрининг является важным компонентом управ- ления заболеванием. В данном случае семейный анам- нез, включающий ишемическую болезнь сердца у отца и гиперхолестеринемия у бабушки, может указывать на носительство мутаций в гене *LIPA*, хотя тестирование род- ственников не было описано [3]. Скрининг родственников первого порядка, включая старшего брата пациентки, по- зволит выявить носителей или других больных, что имеет значение для генетического консультирования и плани- рования семьи [9].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для дифференциальной диагностики ДЛКЛ необходим систематический подход, исключающий другие причины гепатоспленомегалии, дислипидемии и поражения пече- ни. ДЛКЛ следует подозревать у пациентов с необъясни- мой гепатоспленомегалией, стойким повышением транса- миназ и дислипидемией, особенно при отсутствии ответа на стандартную терапию НАЖБП, герпетической патоло- гии [8, 16–18]. Ниже представлен алгоритм дифференци- альной диагностики, разработанный для практического применения (табл. 2).

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию диагностических алгоритмов, включая внедрение скрининга новорожденных на ДЛКЛ в регио- нах с высокой частотой носительства мутаций *LIPA*. Также требуется изучение долгосрочных эффектов ФЗТ и раз- работка альтернативных терапевтических подходов, та- ких как генная терапия [4, 19, 20].

- **Таблица 2.** Алгоритм дифференциальной диагностики дефицита лизосомной кислой липазы
- **Table 2.** Algorithm for differential diagnosis of lysosomal acid lipase deficiency

Шаг	Действие	Методы
1. Исходная оценка	Сбор анамнеза, физикальное обследование, выявление гепатоспленомегалии, дислипидемии, повышения трансаминаз	Клинический анализ крови, биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ), липидный профиль, коагулограмма
2. Исключение инфекций	Проверка на вирусные, бактериальные и паразитарные инфекции	Серологические исследования: HAV, HBV, HCV, EBV, CMV; ПЦР исследования при необходимости
3. Исключение гематологических заболеваний	Оценка на лейкомию, лимфомы, гемолитические анемии	Пункция костного мозга при наличии цитопений или лимфаденопатии
4. Исключение аутоиммунных поражений печени	Проверка на аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит	Антиядерные антитела (ANA), антитела к гладкой мускулатуре (ASMA), антитела к микросомальной фракции печени (anti-LKM), антимиохондриальные антитела (AMA), уровень IgG общий
5. Исключение болезни Вильсона	Оценка метаболизма меди	Уровень церулоплазмينا, 24-часовая экскреция меди с мочой, осмотр офтальмолога (кольца Kayser-Fleischer), биопсия печени при необходимости
6. Исключение дефицита альфа-1-антитрипсина	Проверка уровня и фенотипа альфа-1-антитрипсина	Уровень альфа-1-антитрипсина в сыворотке, генетический анализ
7. Исключение наследственного гемохроматоза	Оценка метаболизма железа	Уровень ферритина, насыщение трансферрина, анализ мутаций HFE-гена
8. Исключение болезней накопления	Проверка на болезни Гоше, Ниманна-Пика А/В, Помпе, Краббе, мукополисахаридоз I типа, дефицит лизосомной болезни накопления (ДЛКЛ)	Активность бета-глюкозидазы, кислой сфингомиелиназы, альфа-глюкозидазы, галактоцереброзидазы; анализ гликозаминогликанов в моче, активность лизосомной кислой липазы в сухих пятнах крови
9. Исключение митохондриальных гепатопатий	Оценка митохондриальной функции	Уровень лактата, плазменные аминокислоты, органические кислоты в моче, биопсия мышц или печени при необходимости, генетический анализ ядерной / митохондриальной ДНК
10. Исключение расстройств цикла мочевины	Проверка на дефицит орнитинтранскарбамиллазы	Уровень аммиака, плазменные аминокислоты, оротовая кислота в моче, генетический анализ гена OTC
11. Исключение других метаболических расстройств	При наличии синдрома холестаза проверка на первичные нарушения синтеза желчных кислот, внутрипеченочный семейный холестаз	Уровень желчных кислот в сыворотке, генетический анализ на PFIC1, PFIC2 и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данного клинического случая подчеркивает сложность диагностики ДЛКЛ и необходимость систематического подхода к дифференциальной диагностике. Предложенный алгоритм позволяет клиницистам эффективно исключать другие причины гепатоспленомегалии и дислипидемии, направляя диагностический поиск

к подтверждению ДЛКЛ. Повышение осведомленности, доступность специфических тестов и своевременное начало ФЗТ являются ключевыми факторами для улучшения исходов у пациентов с этим прогрессирующим, но поддающимся лечению заболеванием.



Поступила / Received 10.06.2025
Поступила после рецензирования / Revised 21.06.2025
Принята в печать / Accepted 27.06.2025

Список литературы / References

- Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horsten S, Hovingh 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>.
- Bernstein DL, Lobritto S, Luga A, Remotti H, Schiano T, Fiel MI, Balwani M. Lysosomal acid lipase deficiency allograft recurrence and liver failure—clinical outcomes of 18 liver transplantation patients. *Mol Genet Metab.* 2018;124(1):11–19. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.010>.
- Besler KJ, Blanchard V, Francis GA. Lysosomal acid lipase deficiency: a rare inherited dyslipidemia but potential ubiquitous factor in the development of atherosclerosis and fatty liver disease. *Front Genet.* 2022;13:1013266. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1013266>.
- Korbelius M, Kuentzel KB, Bradic I, Vujic N, Kratky D. Recent insights into lysosomal acid lipase deficiency. *Trends Mol Med.* 2023;29(6):425–438. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.03.001>.
- Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S et al. Lysosomal acid lipase deficiency—an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis.* 2014;235(1):21–30. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003>.
- Sheth S, Toth PP, Baum SJ, Aggarwal M. Distinguishing lysosomal acid lipase deficiency from familial hypercholesterolemia. *JACC Case Rep.* 2023;24:102023. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2023.102023>.
- Balwani M, Balistreri W, D'Antiga L, Evans J, Ros E, Abel F, Wilson DP. Lysosomal acid lipase deficiency manifestations in children and adults: Baseline data from an international registry. *Liver Int.* 2023;43(7):1537–1547. <https://doi.org/10.1111/liv.15620>.
- Witeck CR, Schmitz AC, de Oliveira JMD, Porporatti AL, Canto GDL, de Souza Pires MM. Lysosomal acid lipase deficiency in pediatric patients: a scoping review. *J de Pediatria.* 2022;98(1):4–14. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.03.003>.

9. Himes RW, Barlow SE, Bove K, Quintanilla NM, Sheridan R, Kohli R. Lysosomal acid lipase deficiency unmasked in two children with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20160214. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0214>.
10. Gómez-Nájera M, Barajas-Medina H, Gallegos-Rivas MC, Mendez-Sashida P, Goss KA, Sims KB et al. New diagnostic method for lysosomal acid lipase deficiency and the need to recognize its manifestation in infants (Wolman disease). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):e22-e24. <https://doi.org/10.1097/mpg.000000000000175>.
11. Mashima R, Takada S. Lysosomal acid lipase deficiency: Genetics, screening, and preclinical study. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15549. <https://doi.org/10.3390/ijms232415549>.
12. Burton BK, Sanchez AC, Kostyleva M, Martins AM, Marulkar S, Abel F, Baric I. Long-term sebelipase alfa treatment in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(6):757–764. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000003452>.
13. Burton BK, Feillet F, Furuya KN, Marulkar S, Balwani M. Sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: Final results of the ARISE study. *J Hepatol*. 2022;76(3):577–587. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.10.026>.
14. de Castro MJ, Jones SA, de Las Heras J, Sanches-Pintos P, Couce ML, Colon C et al. Twice weekly dosing with Sebelipase alfa (Kanuma®) rescues severely ill infants with Wolman disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):244. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03219-5>.
15. de Las Heras J, Almohalla C, Blasco-Alonso J, Bourbon M, Couce ML, de Castro Lopez MJ et al. Practical Recommendations for the Diagnosis and Management of Lysosomal Acid Lipase Deficiency with a Focus on Wolman Disease. *Nutrients*. 2024;16(24):4309. <https://doi.org/10.3390/nu16244309>.
16. Nedelcu C, Dijmarescu I, Patrascoiu M, Oprescu I, Pacurar D. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: A Report of Two Cases and a Review of the Literature. *Cureus*. 2024;16(11):e73299. <https://doi.org/10.7759/cureus.73299>.
17. Анисимова ИВ, Албегова МБ, Багаева МЭ, Байдакова ГВ, Баранов АА, Вшакмадзе НД и др. Клинические рекомендации по ведению детей с дефицитом лизосомной кислой липазы. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(4):337–354. <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2602>.
18. Anisimova IV, Albegova MB, Bagaeva ME, Baidakova GV, Baranov AA, Vashakmadze ND et al. Clinical guidelines for the management of children with lysosomal acid lipase deficiency. *Pediatric Pharmacology*. 2023;20(4):337–354. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2602>.
19. Грешнякова ВА, Горячева ЛГ, Макаревская НЮ. Дефицит лизосомной кислой липазы в практике врача-инфекциониста: клинические наблюдения. *РМЖ*. 2022;(5):40–45. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Deficit_lizosomnoy_kisloy_lipazy_v_praktike_vracha-infekcionista_klinicheskie_nablyudeniya/.
20. Greshnyakova VA, Goryacheva LG, Makarevskaya NYu. Lysosomal acid lipase deficiency in the practice of an infectious disease doctor: clinical cases. *RMJ*. 2022;(5):40–45. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Deficit_lizosomnoy_kisloy_lipazy_v_praktike_vracha-infekcionista_klinicheskie_nablyudeniya/.
21. Laurent M, Harb R, Jenny C, Oustelandt J, Jimenez S, Cosette J et al. Rescue of lysosomal acid lipase deficiency in mice by rAAV8 liver gene transfer. *Commun Med*. 2025;5(1):110. <https://doi.org/10.1038/s43856-025-00816-8>.
22. Lam P, Zygmunt DA, Ashbrook A, Yan C, Du H, Martin PT. Liver-directed aav gene therapy normalizes disease symptoms and provides cross-correction in a model of lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Ther*. 2024;32(12):4272–4284. <https://doi.org/10.1016/j.yth.2024.10.022>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.И. Пшеничникова, И.Н. Захарова, М.В. Ежов

Написание текста – И.И. Пшеничникова, А.В. Мирошина

Сбор и обработка материала – С.Н. Борзакова, А.В. Мирошина

Обзор литературы – И.И. Пшеничникова, А.В. Мирошина

Анализ материала – И.И. Пшеничникова, С.Н. Борзакова

Редактирование – И.Н. Захарова, С.Н. Борзакова, М.В. Ежов

Утверждение окончательного варианта статьи – И.И. Пшеничникова, И.Н. Захарова, С.Н. Борзакова, А.В. Мирошина, М.В. Ежов

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina I. Pshenichnikova, Irina N. Zakharova, Marat V. Ezhov

Manuscript writing – Irina I. Pshenichnikova, Aleksandra V. Miroshina

Data collection and processing – Svetlana N. Borzakova, Aleksandra V. Miroshina

Literature review – Irina I. Pshenichnikova, Aleksandra V. Miroshina

Material analysis – Irina I. Pshenichnikova, Svetlana N. Borzakova

Manuscript editing – Irina N. Zakharova, Svetlana N. Borzakova, Marat V. Ezhov

Final approval of the manuscript – Irina I. Pshenichnikova, Irina N. Zakharova, Svetlana N. Borzakova, Aleksandra V. Miroshina, Marat V. Ezhov

Информация об авторах:

Пшеничникова Ирина Игоревна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; специалист организационно-методического отдела по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; врач-педиатр, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; Pshenichnikovaii@rmapo.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Борзакова Светлана Николаевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий организационно-методическим отделом по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; врач-гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Мирошина Александра Владимировна, руководитель организационно-аналитического отдела, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; аналитик организационно-методического отдела по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

Ежов Марат Владиславович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; marat_ezhov@mail.ru

Information about the authors:

Irina I. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Pediatrician, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Specialist of the Organizational and Methodical Department of Pediatrics, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; Pshenichnikovaii@rmapo.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru

Svetlana N. Borzakova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head, Organisational-Methodological Department for Pediatrics, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; Pediatric Gastroenterologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Aleksandra V. Miroshina, Head, Organisational-Analytical Department, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Analyst, Organisational-Methodological Department for Paediatrics, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

Marat V. Ezhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; marat_ezhov@mail.ru