



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-95-100

Семейный случай дефицита кислой липазы

Власов Н.Н., Корниенко Е.А., Мирошченко О.А.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Family case of lysosomal acid lipase deficiency

N.N. Vlasov, E.A. Kornienko, O.A. Miroshchenko

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Для цитирования: Власов Н.Н., Корниенко Е.А., Мирошченко О.А. Семейный случай дефицита кислой липазы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;168(8): 95–100. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-95-100

For citation: Vlasov N.N., Kornienko E.A., Miroshchenko O.A. Family case of lysosomal acid lipase deficiency. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;168(8): 95–100. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-95-100

Власов Николай Николаевич, к. м. н., доцент кафедры гастроэнтерологии

Корниенко Елена Александровна, д. м. н., заведующая кафедрой гастроэнтерологии

Мирошченко Оксана Александровна, клинический ординатор кафедры гастроэнтерологии

Nikolay N. Vlasov, Cand. of Sci., Associate Professor, Department of Gastroenterology

Elena A. Kornienko, Dr. med., Head of the Department of Gastroenterology

Oksana A. Miroshchenko, Clinical intern at the Department of Gastroenterology

✉ **Corresponding author:**

Власов Николай Николаевич

Nikolay N. Vlasov

vlassovnik12@yahoo.com

Резюме

Болезнь накопления холестеринового эфира (CESD) является редким наследственным нарушением обмена веществ и характеризуется накоплением холестероловых эфиров и триглицеридов во многих тканях из-за дефицита липазы лизосомной кислоты. Мы сообщаем о семейном случае заболевания у девочки в возрасте 5 лет и 2 месяцев и её младшего брата 3 лет. Болезнь сопровождалась умеренной гепатомегалией с рождения, позднее повысились сывороточные аминотрансферазы и наблюдалась дислипидемия. Старшему ребенку была проведена биопсия печени. Морфологическое исследование печени показало микровезикулярный стеатоз с отчетливой тенденцией к формированию микронодулярного цирроза печени и кристаллы холестерина в гепатоцитах. Диагноз был подтвержден снижением активности кислой липазы в лейкоцитах и при мутационном анализе гена LIPA.

Ключевые слова: дефицит лизосомной кислой липазы, лизосомная кислая липаза, стеатоз печени, дислипидемии, биопсия печени

Summary

Lysosomal acid lipase deficiency is a rare inherited metabolic disorder and is characterized by the accumulation of cholesteryl esters and triglycerides in many tissues due to a deficiency of lysosomal acid lipase. We report a family case of the disease in a girl aged 5 years and 2 months and her younger brother 3 years. The disease was accompanied by moderate hepatomegaly from birth, serum aminotransferase increased later, and dyslipidemia was observed. An elder child underwent a liver biopsy. Morphological examination of the liver showed microvesicular steatosis with a distinct tendency to the formation of micronodular cirrhosis and cholesterol crystals in hepatocytes. The diagnosis was confirmed by a decrease in the activity of acid lipase in leukocytes and by mutational analysis of the LIPA gene.

Key words: lysosomal acid lipase deficiency, lysosomal acid lipase, fatty liver; dyslipidemias, liver biopsy

* Иллюстрации к статье — на цветной вклейке в журнал.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

Введение

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) впервые был описан относительно недавно, в середине XX века. Заболевание ранее известное как болезнь Вольмана у новорожденных и младенцев и болезнь накопления эфиров холестерина среди детей и взрослых относят к редким наследственным нарушениям обмена веществ, для которого характерно всегда прогрессирующее течение [1, 2].

Генетически детерминированный ДЛКЛ ведёт к накоплению эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах ряда клеток большинства тканей организма. Кислая липаза в лизосомах катализирует распад холестеринных эфиров и триглицеридов, которые поступают в лизосомы при рецептор-опосредованном эндоцитозе липопротеинов низкой плотности [3]. При расщеплении этих субстанций образуются свободный холестерин, свободные жирные кислоты и глицерин, которые транспортируются из лизосом в пределах цитоплазмы клеток. Нарушение этого промежуточного пути липидного обмена из-за снижения или отсутствия активности лизосомной кислой липазы (ЛКЛ) приводит к снижению концентрации липидов в внутри клеток. Эти жирные органические соединения в клетках необходимы для их роста, формирования клеточных мембран и выполнения ряда функций [4]. В ответ на снижение объёмов поступления липидов из лизосом через механизмы обратной связи клетки активнее осуществляют захват липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) из крови. ЛПНП в избытке поступают в уже перегруженные липидами лизосомы, но их недостаток внутри клеток сохраняется. В конце концов дефицит холестерина и свободных жирных кислот в цитоплазме вызывает нарушение клеточных функций, затем органа в целом (5, 6). ЛПНП прежде всего активно захватывают гепатоциты, макрофаги и моноциты. Макрофаги и моноциты присутствуют почти во всех органах и тканях, но особенно нарушаются функции таких органов как печень, селезенка, органы желудочно-кишечного тракта, поражается эндотелий кровеносных сосудов [1].

ДЛКЛ возникает в результате мутаций в так называемом гене LIPA, который находится в локусе хромосомы 10q23.2 [7]. Этот ген кодирует лизосомные гидролазы. Два клинических варианта при ДЛКЛ обусловлены состоянием ферментативной активности гидролаз. При полном отсутствии ферментативной активности (<1% от нормы), возникает тяжелая болезнь Вольмана. При этом варианте заболевания наблюдается быстро прогрессирующее накопление холестерина и триглицеридов в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах и макрофагах в большинстве органов и тканях, в ворсинках кишечника, надпочечниках в течение нескольких недель после рождения ребёнка. Первые симптомы появляются уже в первые недели жизни. У больных отмечаются выраженная рвота, профузная диарея, вздутие живота из-за быстро прогрессирующей гепатомегалии, встречается желтуха. Также развиваются генерализованная лимфаденопатия и спленомегалия. Имеются признаки недостаточности питания, различные неспецифические симптомы поражения ЦНС,

задержка в развитии новорожденного. Кишечная мальабсорбция индуцируется инфильтрацией липидами ворсинок. Около 50% пациентов имеют кальцификацию надпочечников. Лабораторные данные показывают прогрессирующую анемию, вакуолизацию в лимфоцитах, пенистые клетки в костном мозге и повышение аминотрансфераз в крови; последнее указывает на вовлечение печени. Уровень холестерина и триглицеридов обычно нормальный. Кахексия в сочетании с тяжелым поражением печени приводит к раннему летальному исходу в возрасте до года, у большинства даже раньше — в 3–6-месячном возрасте [1, 2, 7]. Описана надпочечниковая недостаточность [8, 9, 10].

При мутациях в гене LIPA, при которых активность ЛКЛ снижена до 1–12% от нормы, развивается болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ), второй фенотипический вариант ДЛКЛ. Клинически эта болезнь очень вариабельная и представляется менее тяжелым течением. ДЛКЛ проявляется в промежутке между периодом новорожденности до периода половой зрелости или у взрослых. Однако в среднем возраст первых проявлений ДЛКЛ это около 5 лет, к 12 годам жизни признаки болезни имеются у более 80% больных [1]. У взрослых обычно обнаруживается гепатомегалия, хотя увеличение печени можно заметить с самого раннего детства [3]. Часто увеличение печени сочетается с признаками её дисфункции, увеличивается селезенка, имеется повышение трансаминаз и гиперлипидемия (чаще IВ типа) и ксантелазмы [1].

Вовлечение печени обычно прогрессирует с патологическими чертами неалкогольного стеатогепатита с фиброзом вплоть до цирроза. При аутопсии также обнаруживается преждевременный атеросклероз и атеросклеротические бляшки. Возраст смерти различный и зависит от тяжести печеночных и атеросклеротических проявлений, но выживаемость в пределах зрелого возраста явление обычное [1, 2, 7].

Внешний вид печени при БНЭХ аналогичный болезни Вольмана, но она более оранжевая, чем жёлтая. Жировая инфильтрация гепатоцитов может напоминать неалкогольный стеатоз. Постепенно развивается фиброз и со временем может сформироваться микронодулярный цирроз. Патогномоничным признаком считается наличие кристаллов эфиров холестерина в клетках печени. Диагнозом при биопсии печени могут быть неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБ), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), криптогенная болезнь печени [1].

Среди осложнений заболевания печени при ДЛКЛ может быть печеночная недостаточность, которая является главной причиной летального исхода [1, 2]. Среди пациентов моложе 18 лет признаки фиброза/цирроза печени имеются у 85%. У пациентов в возрасте до 21 года 50% летальных исходов было связано именно с поражением печени [1, 8, 11].

ДЛКЛ можно отнести к заболеваниям с мультиорганным уровнем поражения вследствие особенностей патогенеза: до 87% детей в период манифестации болезни имеют сосудисто-сердечные нарушения, 86% — изменения со стороны печени, 36% — селезенки, 22% — желудочно-кишечного

тракта [1]. В целом продолжительность жизни при ДЛКЛ намного больше: до взрослого периода.

Точная распространенность ДЛКЛ до настоящего времени не установлена. По оценкам экспертов она широко варьируется в пределах от 1:40000 до 1:300000 в зависимости от географического региона и этнической принадлежности [2, 12, 13, 14]. Первые исследования частоты ДЛКЛ в России показали, что заболеваемость может составить до 1:67600 [15].

Следствие того, что ДЛКЛ относится к редким заболеваниям, а его симптомы совпадают с рядом других широко распространенных болезней, возможно многие случаи остаются нераспознанными. Особенно часто первоначально ошибочно

диагностируется гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия и семейная комбинированная гиперхолестеринемия, НАЖБП, болезнь Вильсона и др. [1, 2].

Наиболее распространенные биохимические аномалии, наблюдаемые при ДЛКЛ, включают повышенные ферменты печени и липиды в сыворотке крови (холестерин и ЛПНП). Специфическая диагностика ДЛКЛ заключается в определении значительного снижения (12% и ниже от нормы) активности ЛКЛ в периферических лимфоцитах и в генетическом анализе. Наиболее часто наследуемым дефектом является мутация сплайсинга в экзоне 8, E8SJM (с.894G>A) [10, 11].

Клинический случай

В январе 2018 г в детский городской центр гастроэнтерологии и гепатологии (Санкт-Петербург) обратилась для амбулаторного обследования девочка В, в возрасте 5 лет 11 месяцев в связи с неясным увеличением печени и постоянно повышенным уровнем печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ). Предшествующая история была следующей: родилась после второй беременности от родителей неродственников. Первая беременность у матери девочки закончилась антенатальной гибелью плода по невыясненной причине.

Ребёнок при рождении массой 2900, длиной 49 см, окружностью грудной клетки 31, окружностью головы 33 см, оценка по шкале Апгар 9/9. Желтуха с 1-х суток жизни, была увеличена печень (+1 см ниже правой реберной дуги). У ребёнка диагностирована гемолитическая болезнь новорожденных. Возникновение фетального эритроblastоза связали с фенотипом CCDDee, обнаруженным у матери.

Желтуха купировалась к 20 дню жизни, 2 раза ребёнок получил переливание эритроцитарной массы в связи с анемией, а также проводилась фототерапия, внутривенно амоксициклав.

В связи с переливанием препаратов крови в течение 1-го года жизни у неё постоянно определяли уровень трансаминаз, а также в первый год жизни тестировали на наличие антигенов и антител вирусного гепатита В (HBsAg) и С (anti-HCV), вируса иммунодефицита человека (анти-ВИЧ). АЛТ, АСТ, гамма-глутамилпептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), билирубин, глюкоза в крови были в норме. При ультразвуковом исследовании брюшной полости в возрасте 4 месяцев клинически значимой патологии не выявлено.

К 1 году жизни ребенок имел вес 8810 г, рост 72,5 см, окружность грудной клетки 48,8 см, окружность головы 45 см, несмотря на аллергию к белку коровьего молока и вынужденный переход в 5 месяцев на полное искусственное вскармливание.

В возрасте от 1 года до 3-х лет 8 раз обращалась к врачу в связи с респираторной инфекцией (7 обращений) и однократно в связи с острым гастроэнтеритом. Врачами постоянно отмечалось увеличение печени на 1,5–2 см при клиническом обследовании и по данным УЗИ, но лабораторного исследования функций печени не проводилось.

Очередное обращение и обследование было проведено в возрасте 3-х лет: АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза и амилаза в норме, при УЗИ брюшной полости равномерное небольшое увеличение печени.

Через 3 месяца при очередном обращении к врачу (3 года 3 месяца) впервые отмечено повышение АЛТ до 93 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), АСТ до 96 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л). Уровни билирубина, общего белка, ГГТП, ЩФ, амилазы, глюкозы, холестерина, ЛПНП, β -липопротеинов оставались нормальными. К концу 3-го года жизни трансаминазы снизились: АЛТ до 43 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), АСТ до 50 МЕ/л (норма до 40 IU/L), но с 3 лет 6 месяцев стал повышенным в крови уровень холестерина до 6,3 ммоль/л (норма <5,2 ммоль/л). При УЗИ брюшной полости выявлена картина стеатоза печени.

В этот период были исключены вирусные гепатиты В и С, болезнь Вильсона, α_1 -антитрипсиновая недостаточность. Наблюдалась с диагнозом хронического персистирующего гепатита неустановленной этиологии. В период с 4 до 5 лет обследована однократно (в 4 года 8 месяцев): АЛТ 106 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), АСТ 65 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), холестерин 7,0 ммоль/л (норма <5,2 ммоль/л). ЛПНП, β -липопротеины, билирубин, общий белок, ГГТП, ЩФ были в норме.

Динамика лабораторных параметров с 5 лет до обследования в детском городском центре гастроэнтерологии и гепатологии в Санкт-Петербурге представлена в таблице 1.

В связи с персистирующей гепатомегалией, хронически повышенными сывороточными трансаминазами, повышенным уровнем холестерина в крови и признаками стеатоза ребёнку было назначено обследование на определение активности ЛКЛ.

Активность ЛКЛ оказалось сильно сниженной: 0,02 нМ/час/пятно (норма 0,16–1,8).

При проведении полного анализа гена LIPA в интроне I выявлена однонуклеотидная замена с.-3 A>G в гетерозиготном состоянии, в экзоне 8 выявлена однонуклеотидная замена с. 894G>A в гетерозиготном состоянии, что позволило генетику сделать заключение о высокой вероятности ДЛКЛ (Медико-генетический научный центр, Москва, лаборатория селективного скрининга).

Больной была проведена лапароскопическая биопсия печени (возраст 5 лет 3 мес.). При внешнем осмотре печень оранжевого цвета. Гистологическая

Таблица 1.
Данные лабораторного
обследования больной В
в возрасте 5 лет и старше

Параметр (референсные значения)	Возраст (5 лет и старше)					
	5 л 1 мес.	5 л 3 мес.	5 л 10 мес.	6 лет	6 л 1 мес.	6 л 2 мес.
АЛТ (до 40)	81	76	98	101	72	156
АСТ (до 40)	60	63	61	55	51	73
Холестерин (3,1–5,2 ммоль/л)				N		8,5
Триглицериды (0–2,3 ммоль/л)				N		N
ЛПНП (0,93–1,94 ммоль/л)	0,99					
β-липопротеины (33–55 Ед)	N					

картина диффузного тотального стеатогепатита (поражение 100% гепатоцитов) с минимальным лобулярным воспалительным компонентом, умеренным диффузным преимущественно портальным фиброзом (F3) с тенденцией к формированию микронодулярного цирроза (рисунки 1–3), при электронно-микроскопическом исследовании печени выявлены депозиты триглицеридов и кристаллы холестерина, но последние в небольшом количестве (рисунки 4, 5). Морфологическое исследование биоптатов печени проведено в «ООО Национальный центр клинической морфологической диагностики», директор Воробьев С. Л. (Санкт-Петербург).

Эти данные окончательно подтвердили диагноз ДЛКЛ, а для обследования был приглашен младший брат больной.

При осмотре мальчик ВК в возрасте 2 года 10 месяцев, обнаружено только увеличение печени, которая при пальпации на 3 см выступала и-под края рёберной дуги, в остальном данные физикального обследования без особенностей.

При лабораторном обследовании: АЛТ 95,8 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), АСТ 63,3 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), холестерин 5,9 ммоль/л (норма менее 5,2 ммоль/л), триглицериды 3,4 ммоль/л (норма до 2,3 ммоль/л). Билирубин, ГГТП, ЩФ, общий белок, альбумины, протромбиновое время, глюкоза в крови в пределах референсных значений. УЗИ показало умеренное увеличение печени и небольшое увеличение селезёнки.

Обсуждение

ДЛКЛ является редким наследственным заболеванием, при котором во многих органах и тканях происходит прогрессирующее накопления липидов из-за отсутствия или очень редуцированной активности кислой липазы в лизосомах ряда клеток: гепатоцитах, макрофагах и моноцитах. При естественном течении в зависимости от степени нарушения этого фермента при полном отсутствии его активности заболевание проявляется почти сразу после рождения и ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом, с летальным исходом к 3–6 месяцам жизни [1, 2, 7]. При остаточной активности ЛКЛ болезнь становится заметной позже (БНЭХ), темпы прогрессирования переменны, но из-за постоянного накопления холестерина в печени, в этом органе развивается фиброз с исходом в микронодулярный цирроз печени с осложнениями цирроза и печеночной недостаточностью [1, 2, 7, 16].

ДЛКЛ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В нашем наблюдении у родителей больных детей при ферментативной диагностики активность ЛКЛ была в норме. В гене LIPA уже выявлено в соответствии с базой данных мутаций генов человека

В анамнезе с рождения, как и у старшей сестры, гемолитическая болезнь новорожденных. В течение 1-го года жизни постоянно увеличена печень на 3–4 см, но печеночные тесты были в норме, кроме билирубина, который в период гемолитической болезни новорожденных повышался до 409 ммоль/л (норма до 20,5 ммоль/л), но к 21 дню жизни его уровень был уже в норме.

К 1 году жизни имел нормальный вес и рост. В 1 год и 11 месяцев впервые повысились трансаминазы (в 1 год и 7 месяцев были ещё в норме): АЛТ 82 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), АСТ 68 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л). В это время билирубин, холестерин, β-липопротеины, глюкоза, амилаза, общий белок, ГГТП и ЩФ в норме. В течение последующих 11 месяцев наблюдения АЛТ колебалась от 62 до 77 МЕ/л, АСТ от 47 до 77 МЕ/л. В 2 года холестерин 5,9 ммоль/л с повышением до 6,3 ммоль/л (норма до 5,2 ммоль/л), триглицериды ранее не оценивались. Остальные тесты оставались в норме.

Предварительный диагноз ДЛКЛ уже не вызывал сомнений. Биохимический анализ на активность ЛКЛ липазы (пятна): 0,04 нМ/час/пятно, резко снижена (норма 0,16–1,8).

Генетический анализ выявил те же мутации: в интроне I выявлена однонуклеотидная замена с.-3 A>G в гетерозиготном состоянии, в экзоне 8 выявлена однонуклеотидная замена с. 894G>A в гетерозиготном состоянии.

более 50 мутаций и наиболее распространенной мутацией является с.894G>A, которая представляет собой мутацию сплайсингового соединения экзона 8 [17]. В представленном случае у больной девочки и её младшего брата в интроне I выявлена однонуклеотидная замена с.-3A>G в гетерозиготном состоянии, в экзоне 8 выявлена однонуклеотидная замена с.894G>A в гетерозиготном состоянии.

Распространенность ДЛКЛ составляет приблизительно 1/40 000–1/350 000 новорожденных, родившимися живыми; это чаще встречается у людей с ирано-еврейским происхождением, с частотой 1:4200 в этой группе населения [2, 12–14]. Первые исследования частоты ДЛКЛ в России показали, что заболеваемость может составить до 1:67600 [15].

БНЭХ можно назвать детской болезнью. Среднем возраст первых проявлений около 5 лет, к 12 годам жизни признаки болезни имеются у более 80% больных [1]. Мы наблюдали вариант особенно агрессивного течения. Гепатомегалия является наиболее частой находкой у детей с ДЛКЛ [12], у больных детей этот симптом был уже с рождения. Персистирующая гиперферментемия печёночных

трансаминаз обнаружена у девочки была обнаружена в 3 года 3 месяца, у её младшего брата уже в 1 год и 11 месяцев жизни, дислипидемия (в 1 случае гиперхолестеринемия и в другом с гипертриглицеридемией) в конце 3-года жизни и в возрасте 2 года соответственно.

Вовлечение печени обычно прогрессирует с патологическими чертами неалкогольного стеатогепатита с фиброзом вплоть до цирроза [1, 2, 7]. Внешний вид печени при БНЭХ оранжевая, что наблюдалась нами при осуществлении лапароскопической биопсии печени, которая была произведена у старшего ребенка в возрасте 6 лет. Жировая инфильтрация гепатоцитов может напоминать неалкогольный стеатоз. микровезикулярный стеатоз с вовлечением клеток Купфера, фиброз и отложение кристаллов холестерина. Постепенно развивается фиброз и со временем может сформироваться микронодулярный цирроз. Патогномичным признаком считается наличие кристаллов эфиров холестерина в клетках печени, которые можно увидеть даже при световой микроскопии [18]. При электронной микроскопии видны нагруженные, поэтому растянутые гепатоциты из-за большого количества круглых отложений триглицеридов, различающихся по размеру в лизосомах или свободной лежачие в цитоплазме. Эти клетки иногда фрагментированы с нерегулярными полосами, вероятно, соответствующими удалению сложных эфиров холестерина. Кристаллы холестерина видны в вакуолях, перекрывая депозиты триглицеридов (эффект «надкушенного яблока»). Отложения триглицеридов встречаются также в цитоплазме макрофагов, в частности в клетках Купфера [19]. Аналогичную картину мы наблюдали в нашем клиническом случае. Диагнозом при биопсии печени могут быть неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБ), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), криптогенная болезнь печени [1].

В нашем наблюдении у больной в возрасте почти в 6 лет выявлена гистологическая картина диффузного тотального стеатогепатита при минимальном выраженном лобулярном воспалении. Фиброз наблюдался диффузно, преимущественно портальный (F3) уже с отчётливой тенденцией к формированию микронодулярного цирроза. Тогда как в целом при БНЭХ продвинутый фиброз или цирроз к 18 годам может отсутствовать в 15%, при первичной диагностики заболевания у взрослых почти 1/3 не имеет выраженного фиброза или цирроза печени (рисунки 1–3).

Среди осложнений заболевания печени при ДЛКЛ может развиваться печеночная недостаточность, которая является главной причиной летального исхода при этой болезни [1, 2]. Наименьший возраст летального исхода в связи с прогрессированием поражения печени был в возрасте 7 лет. У пациентов в возрасте до 21 года 50% летальных исходов было связано именно с поражением печени, в 8% случаев — кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода [1, 8, 11].

Хотя ДЛКЛ характеризуется мультиорганным уровнем поражения вследствие особенностей патогенеза, у наблюдаемых нами сестры и брата мы не обнаружили клинически значимых признаков

поражения сердечно-сосудистой системы, селезенки, желудочно-кишечного тракта. Возможно для качественного накопления в других органах у наших больных ещё недостаточно прошло время.

ДЛКЛ трудно распознать из-за совпадения клинической картины с другими заболеваниями, которые имеют сходные симптомы и признаки, возможно по этой причине это заболевание недооценено [1, 2]. Reiner Z., et al. (2014) рекомендуют, чтобы пациенты с характерным липидным профилем (повышенные уровни холестерина, триглицеридов, ЛПНП и пониженный уровень липопротеинов высокой плотности [ЛПВП]) и/или повышенным уровнем ферментов печени (АЛТ, АСТ) без семейного анамнеза должны оцениваться на ферментативную активность ЛКЛ [2]. Подозрение на ДЛКЛ возникло после исключения у наших пациентов вирусных гепатитов В и С, болезни Вильсона и α_1 -антитрипсиновой недостаточности.

Подтверждающим диагноз ДЛКЛ является измерение активности фермента в лейкоцитах периферической крови, фибробластах кожи или в каплях крови, собранных, например, на фильтровальной бумаге и мутационный анализ гена LIPA [14, 20]. При БНЭХ диагностически значимым считается снижение активности ЛКЛ до 1–12% от нормы [21]. У старшей сестры активность ЛКЛ составила 0,02 нМ/час/пятно, у младшего больного 0,04 нМ/час/пятно (норма 0,16–1,8).

Сегодня достигнуты некоторые успехи в лечении ДЛКЛ, благодаря появлению фермент-заместительной препаратов, хотя необходимы более продолжительные клинические исследования. Таким образом, ранняя диагностика ДЛКЛ особенно важна, когда предпринятое лечение возможно заметно улучшит прогноз при этой болезни.

В настоящее время специфического лечения ДЛКЛ не разработано. Существующие подходы направлены на поддерживающую терапию, чтобы замедлить и уменьшить прогрессирование осложнений заболевания [2].

Гиполипидемическая терапия статинами считается неэффективной у пациентов с ДЛКЛ и не приводит к улучшению поражения печени [2, 13, 22], но статины являются наилучшим вариантом для снижения уровня ЛПНП, снижения синтеза холестерина и снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на прогрессирование поражения печени, её рекомендуют назначить до начала фермент-заместительной терапии (2), возможно и в процессе лечения.

Большие надежды связаны пока с фермент-заместительной терапией препаратом себелипаза альфа, которая одобрена FDA в 2015 году, в 2018 году зарегистрирована в РФ. Её применение обеспечивает физиологический уровень фермента и предотвращает накопление сложных эфиров холестерина и триглицеридов. Себелипаза — это рекомбинантная ЛКЛ человека, которая проникает в различные клетки (например, клетки Купфера и гепатоциты) через рецепторы маннозо-6-фосфата и гидролизует эфиры холестерина и триглицериды [22, 23]. Однако на стадии цирроза печени, на стадии его декомпенсации трансплантация печени является терапевтическим вариантом [10, 23, 24].

Выводы

ДЛКЛ — прогрессирующее заболевание печени и других органов, которое может долго оставаться «скрытым», но ведёт к тяжёлым поражениям печени, включая фиброз, цирроз и печеночной недостаточности в раннем возрасте. БНЭХ следует

подозревать у детей при наличии необъяснимых гепатомегалии, повышении трансаминаз и дислипидемии. При этом заболевание разработана фермент-заместительная терапия, которая в процессе лечения устраняет ДЛКЛ.

Литература | References

- 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 Jun; 58 (6): pp. 1230–43.
- Reiner Z., Guardamanga O., Nair D., et al. Lysosomal acid lipase deficiency — an under-recognized cause of dyslipidemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014, vol. 235 (1), pp. 21–30.
- Assmann G., Seedorf U. Acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. In: Scriver C. R., Beaudet A. L., Valle D., et al., eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 2001: pp. 3551–72.
- Goldstein J. L., Dana S. E., Faust J. R., et al. Role of lysosomal acid lipase in the metabolism of plasma low density lipoprotein: observations in cultured fibroblasts from a patient with CESD. *J. Biol. Chem.* 1975, Nov. 10; vol. 250 (21), pp. 8487–8495.
- Lohse P., Maas S., Sewell A. C., et al. Molecular defects underlying Wolman disease appear to be more heterogeneous than those resulting in cholesteryl ester storage disease. *J. Lipid. Res.* 1999; 40: 221–8.
- Brown M. S., Kovanen P. T., Goldstein J. L. Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. *Science* 1981; 212: 628–35.
- Chakrapani A., Gissen P. *Metabolic liver disease in the infant and older child. Diseases of the Liver and Biliary System in Children*. Third edition. WILEY-BLACKWELL A John Wiley&Sons, Ltd., Edited By Deirde Kelly ©2017 Blackwell Publishing. P. 291–339.
- Aslanidis C., Ries S., Fehring P. et al. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity. *Genomics* 1996; 33: pp. 85–93.
- Boldrini R., Devito R., Biselli R. et al. Wolman disease and cholesteryl ester storage disease diagnosed by histological and ultrastructural examination of intestinal and liver biopsy. *Pathol. Res. Pract.* 2004; 200: pp. 231–40.
- Jones S. A., Valayannopoulos V., Schneider E. et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet. Med.* 2016; 18 (5): pp. 452–58.
- Burton B. K., Deegan P. B., Enns G. M. et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2015 Dec, 61 (6): pp. 619–25.
- Scott S. A., Liu B., Nazarenko I. et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology* 2013; 58 (3): pp. 958–65.
- Camarena C., Aldamiz-Echevarria L. J., Polo B., et al. [Update on deficiency of lysosomal acid lipase: diagnosis, treatment and follow-up of patients.] *Med. Clínica* 2017; 148 (9): pp. 429.e1–429.e10.
- Wierzbicka-Rucińska A., Jańczyk W., Ługowska A., et al. 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): pp. 212–15.
- Fedyakov M. A., Barbitov Y. A., Serebryakova E. A., et al. The Incidence of Lysosomal Acid Lipase Deficiency in the Russian Population. *Pediatric pharmacology.* 2018; 15 (2): 184–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v15i2.1876>
- Drebbler U., Andersen M., Kasper H. U., et al. Severe chronic diarrhea and weight loss in cholesteryl ester storage disease: a case report. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (15): 2364–66.
- HGMD* gene result [Internet] [cited 2017 Sep 22]. Available from <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=LIPA>.
- Akçören Z., Göğüş S., Koçak N., et al. Cholesteryl Ester Storage Disease: Case Report During Childhood. *Pediatric and Developmental Pathology Nov.* 1999, V. 2, pp. 574–576.
- Adriana Maria Alves De Tommaso, Flávia Fonseca de Carvalho Barra, Gabriel Hessel, et al. Importance of liver biopsy in the diagnosis of lysosomal acid lipase deficiency: a case report. *Rev. Paul. Pediatr.* 2018 Jan-Mar; 36 (1): pp. 113–116.
- Pisciotta L., Fresa R., Bellocchio A, et al. Cholesteryl ester storage disease (CESD) due to novel mutations in the LIPA gene. *Mol. Genet. Metab.* 2009; 97 (2): pp. 143–48.
- Zakharova I. N., Goryaynova A. N., Maikova I. D., et al. Lysosomal lipid storage diseases in children. Modern diagnostic and treatment methods. *Medical Council.* 2016; 1 (1): 128–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-128-135>
- Bay L., Cañero Velasco C., Ciocca M., et al. Liver disease and dyslipidemia as a manifestation of lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D): Clinical aspects, diagnosis and new treatment. *Upgrade. Arch. Argent. Pediatría* 2017; 115 (3): pp. 287–293.
- Sreekantam S., Nicklaus-Wollenteit I., Orr J., et al. Successful long-term outcome of liver transplantation in late-onset lysosomal acid lipase deficiency. *Pediatr. Transplant* 2016; 20 (6): pp. 851–854.
- Riva S., Spada M., Sciveres M., et al. Hepatocarcinoma in a child with cholesterol ester storage disease. *Dig. Liver Dis.* 2008; 40 (9): p. 784.

К статье

Семейный случай дефицита кислой липазы (стр. 95–100)

To article

Family case of lysosomal acid lipase deficiency (p. 95–100)

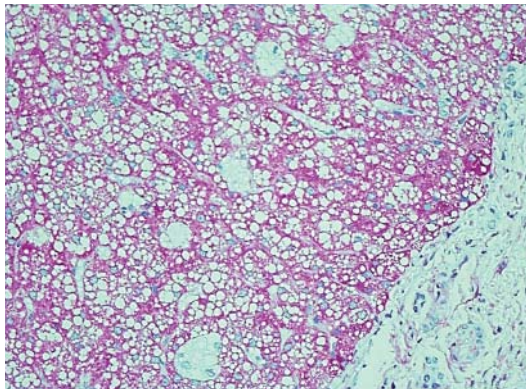
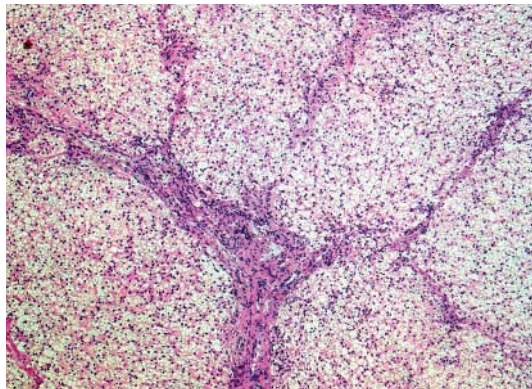


Рисунок 1.

Больная 5 лет 3 месяца.
Диффузная жировая дистрофия печени. Окраска: гематоксилин-эозин (×100)

Picture 1.

Patient 5 years 3 months. Diffuse fat degeneration of the liver (hematoxylin&eosin, × 100)

Рисунок 2.

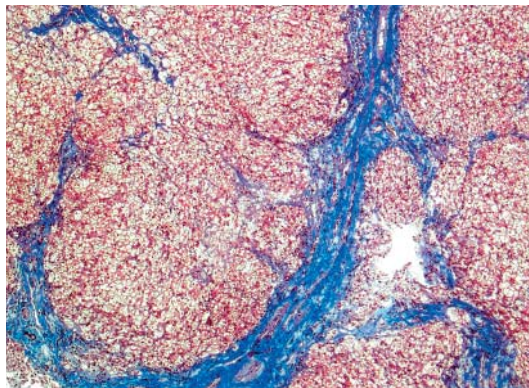
Больная 5 лет 3 месяца.
Диффузная средне- и мелкокапельная жировая вакуолизация гепатоцитов и Купферовских клеток. Окраска: PAS-реакция (×100)

Picture 2.

Patient 5 years 3 months. Diffuse medium and small drop fat hepatocyte vacuolization and Kupffer cells. (PAS reaction, × 100)

Рисунок 3.

Больная 5 лет 3 месяца.
Порто-портальные и порто-
центральные септы (×100)



Picture 3.

Patient 5 years 3 months. Portal-
portal and portal-central septa
(hematoxylin&eosin, × 100)

Рисунок 4.

Больная 5 лет 3 месяца. Электронная микроскопия, ×5000.
Накопление триглицеридов
в лизосомах гепатоцитов: каплеобразный и треугольный материал в мембраносвязанных органеллах

Picture 4.

Patient 5 years 3 months.
Electron microscopy, × 5000.
Accumulation triglycerides in
lysosomes hepatocytes: drop-
shaped and triangular material
in membrane bound organelles

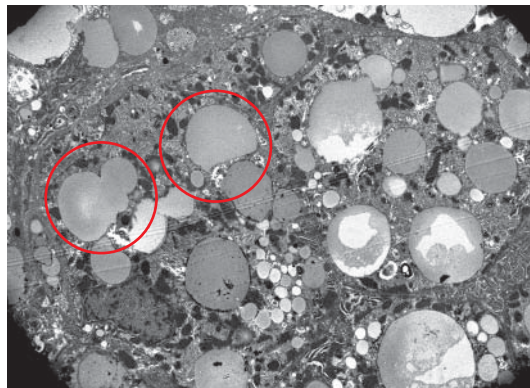


Рисунок 5.

Больная 5 лет 3 месяца.
Электронная микроскопия,
×5000. Расщепленный холесте-
рин в мембраносвязан-
ных органеллах гепатоцитов

Picture 5.

Patient 5 years 3 months. Elec-
tron microscopy, × 5000. Split
cholesterol in organelle bound
hepatocyte organelles

