



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

# БОЛЕЗНЬ НАКОПЛЕНИЯ ЭФИРОВ ХОЛЕСТЕРИНА (СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СЕМЕЙНОГО СЛУЧАЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ)

Авторы: заведующий кафедрой педиатрии №2

ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России,

д.м.н., проф. **Налетов Андрей Васильевич**;

ассистент кафедры педиатрии №2

**Марченко Наталия Александровна**;

студентка 4 курса 6 группы педиатрического

факультета **Пилюшина Арина Витальевна**

доцент кафедры педиатрии №2, к.м.н., доц.

**Курешева Ольга Александровна**



# Определение

- **Лизосомная кислая липаза (ЛКЛ)** – единственный фермент, расщепляющий нейтральные липиды в лизосомах.
- **Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ)** – орфанное аутосомно-рецессивное хроническое прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит дефект гена LIPA, кодирующего ЛКЛ, что приводит к накоплению сложных эфиров холестерина (ЭХ) и триглицеридов (ТГ) в печени, селезенке, стенках кровеносных сосудов и других тканях.



# Эпидемиология

- Частота ДЛКЛ составляет 1:40000 – 1:300000.
- Исследования по изучению частоты встречаемости ДЛКЛ в России не проводились, ожидаемая частота 1:100000.



# Патогенез

- ДЛКЛ **наследуется по аутосомно-рецессивному типу**. Пациенты с ДЛКЛ являются, как правило, либо гомозиготами, либо компаунд-гетерозиготами **по мутациям гена LIPA**; у некоторых больных могут иметь место мутации, не выявляемые стандартными методами ДНК-анализа.
- **ЛКЛ играет ключевую роль в метаболизме липидов**, осуществляя гидролиз ЭХ и ТГ в лизосомах до свободного холестерина и жирных кислот. В условиях сниженной активности ЛКЛ или ее отсутствия, ЭХ и ТГ не метаболизируются и накапливаются в лизосомах, свободный холестерин и жирные кислоты в клетке не образуются. Дефицит внутриклеточного свободного холестерина и жирных кислот приводит к активации ГМГ-КоА-редуктазы, синтезу эндогенного холестерина и ТГ, а также усилению эндоцитоза холестерина через рецепторы ЛПНП, обуславливая возникновение гиперхолестеринемии и дислипидемии.
- Накопление ЭХ и ТГ в печени, селезенке и других органах сопровождается **дислипидемией** с повышенным уровнем общего холестерина в сыворотке крови, высоким уровнем холестерина ЛПНП, низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышением уровня ТГ.

# Классификация

- Клинически ДЛКЛ может протекать в двух фенотипических формах:
- **болезнь Вольмана (БВ)** – манифестация симптомов и быстрое их прогрессирование происходит в младенческом возрасте;
- **болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ)** – характеризуется более медленным прогрессированием и манифестацией клинических проявлений у детей в старшем возрасте.



# Болезнь Вольмана

- Редкая фульминантная форма ДЛКЛ, проявляющаяся с периода младенчества.
- Приводит к развитию печеночной недостаточности и преждевременной смерти во втором полугодии жизни.
- **Клиническая картина характеризуется** прогрессирующей гепатоспленомегалией; синдромом мальабсорбции, проявляющийся рвотой, диареей, нутритивной недостаточностью и задержкой темпов физического и психомоторного развития; увеличением и кальцификацией надпочечников с развитием недостаточности их коры; неврологическими нарушениями.

# Болезнь накопления эфиров холестерина

- Начинается в позднем возрасте ребенка, характеризуется более медленным характером развития, отсутствием неврологической симптоматики.
- **Ведущие симптомы:** прогрессирующее поражение печени с наличием синдрома цитолиза, гепатомегалия с формированием цирроза печени и развитием печеночной недостаточности; дислипидемия – повышение в сыворотке крови уровня холестерина ЛПНП и ТГ при нормальном или низком уровне холестерина ЛПВП, что играет роль в развитии атеросклероза. **Повышенные уровни трансаминаз (АЛТ, АСТ) в сыворотке крови являются ранними маркерами повреждения печени.**

# Диагностика

- Для подтверждения ДЛКЛ **рекомендуется проведение биохимического исследования**: определение активности ЛКЛ в лейкоцитах периферической крови, пятнах крови, высушенной на фильтровальной бумаге.
- Полное секвенирование кодирующих областей гена LIPA позволяет охарактеризовать генетический статус лиц с подозрением на данное заболевание.





# Патогенетическая терапия

- Пациентам всех возрастов с ДЛКЛ с целью улучшения метаболизма липидов и уменьшения накопления ЭХ и ТГ **рекомендована пожизненная ферментная заместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной ЛКЛ.**
- На сегодня при ДЛКЛ установлена высокая эффективность и безопасность применения себелипазы альфа.
- Препарат назначается из расчета 1 мг/кг 1 раз в 2 недели внутривенно капельно при БНЭХ; при БВ доза препарата может достигать 3 мг/кг, в некоторых случаях вводится еженедельно.
- ФЗТ обеспечивает устойчивое улучшение состояния пациентов с БНЭХ: нормализует уровни трансаминаз, объем печени и селезенки, количество жира в печени, улучшает прогноз в отношении выживаемости пациентов.



# Собственное клиническое наблюдение

- Ребенок 17 лет родился от IV беременности, II нормальных срочных родов с массой тела 3430,0 г. Рос и развивался соответственно возрасту. В возрасте 2 лет 8 месяцев родители впервые обратили внимание на увеличение живота в объеме у ребенка и обратились за помощью к педиатру.
- **При осмотре педиатром выявлены:** расширение венозной сети на животе, гепатомегалия – нижний край печени пальпировался на 3-4 см ниже края правой реберной дуги, спленомегалия – нижний полюс селезенки выступал на 2 см ниже края левой реберной дуги. Отмечался замазкообразный стул желто-серого цвета 1-2 раза в сутки.
- **При лабораторном обследовании:** повышение уровня щелочной фосфатазы, положительная тимоловая проба. Уровни билирубина, трансаминаз, общего белка сохранялись в пределах возрастной нормы.
- В дальнейшем у ребенка отмечалось постепенное **увеличение размеров печени и селезенки**. В 7 лет зафиксировано **повышение уровня холестерина, ТГ, трансаминаз**.
- В возрасте 11 лет для установления диагноза ребенок обследован в Центре орфанных заболеваний Национальной детской специализированной больницы «ОХМАТДЕТ» (Киев). На основании специфических биохимических и молекулярно-генетических обследований **диагноз был верифицирован: наследственная лизосомная болезнь накопления: болезнь Вольмана** (шифр по МКБ X пересмотра – E 75.5).
- В возрасте 16 лет **ребенку была назначена специфическая ФЗТ** препаратом себелипазы альфа в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 недели.

# Собственное клиническое наблюдение

- **На момент осмотра** на базе ГБУ «Городская детская клиническая больница №1 г. Донецка» состояние ребенка средней тяжести. Вес – 56 кг. Не лихорадит. Ребенок вялый. **Отмечается слабость, утомляемость.**
- Кожные покровы бледно-розовые, сыпи нет, параорбитальные тени. Слизистая зева розовая. Язык обложен белым налетом. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены.
- **Живот увеличен в объеме в большей степени за счет правой половины, расширение подкожной венозной сети на передней брюшной стенке;** при пальпации отмечается болезненность в эпигастральной области. **Печень вступает из-под края реберной дуги на 7-8 см,** нижний край печени плотный, пальпация болезненная. **Селезенка выступает на 3 см** из под края реберной дуги.
- Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускания свободные, безболезненные.

# Собственное клиническое наблюдение

- **Общий анализ крови:** эритроциты – 4,3 Т/л, гемоглобин – 122 г/л, лейкоциты – 6,5 Г/л, эозинофилы – 3 %, палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 62%, лимфоциты – 26%, моноциты – 6 %, СОЭ – 6 мм/ч, тромбоциты – 226 Г/л.
- **Биохимический анализ крови:** общий белок – 76 г/л, билирубин общий – 40,0 мкмоль/мл (↑), непрямой – 39,2 мкмоль/мл (↑), прямой – 0,8 мкмоль/мл, АСТ – 123 Е/л (↑), АЛТ – 145 Е/л (↑), холестерин – 8,1 ммоль/л (↑), щелочная фосфатаза – 386 Е/л (↑), глюкоза – 4,5 ммоль/л, мочевины – 4,4 ммоль/л, креатинин – 96 мкмоль/л, амилаза – 47 Е/л, кальций – 2,57 ммоль/л, фосфор – 1,41 ммоль/л, сывороточное железо – 11,8 мкмоль/л, ЛДГ – 363 Е/л (↑), ГГТ – 57 Е/л (↑).
- **Липидограмма:** ТГ – 2,1 ммоль/л (↑), общий холестерин – 8,3 ммоль/л (↑), холестерин ЛПВП – 0,70 ммоль/л (↓), холестерин ЛПНП – 6,9 ммоль/л (↑).

# Собственное клиническое наблюдение

- **УЗИ органов брюшной полости:** признаки диффузных изменений печени, гепатоспленомегалия.



# Собственное клиническое наблюдение

- Регулярный прием себелипазы альфа ребенку не проводился, учитывая стоимость препарата и военные действия в регионе. ФЗТ ребенку проводилась лишь отдельными редкими курсами.
- Получал курсы препаратов урсодезоксихолиевой кислоты, эссенциальных фосфолипидов, ферментных препаратов.



# Собственное клиническое наблюдение

- **Особый интерес вызывает тот аспект, что в данной семье есть второй ребенок – брат пациента, у которого также была диагностирована БНЭХ.**
- Ребенок 5,5 лет родился от V нормально протекавшей беременности, III срочных родов. Родился с массой тела 3060 г. Рос и развивался соответственно возрасту. Часто болел простудными заболеваниями.
- На втором году жизни, учитывая наличие старшего брата с БНЭХ, родители обратились к педиатру для проведения обследования.
- Ребенок был направлен в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», где в лаборатории селективного скрининга на основании специфических биохимических и молекулярно-генетических обследований **был установлен диагноз: ДЛКЛ. Болезнь накопления эфиров холестерина.**
- Назначена ФЗТ, которую ребенок не получал.

# Собственное клиническое наблюдение

- **На момент нашего осмотра** на базе ГБУ «Городская детская клиническая больница №1 г. Донецка» состояние ребенка средней тяжести. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Вес – 23 кг. Ребенок активный. Кожные покровы бледно-розовые, сыпи нет, параорбитальные тени. Эритематозно-папулезные высыпания на коже разгибательных поверхностей конечностей, живота, расчесы. Слизистая зева розовая. Язык обложен белым налетом у корня. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены.
- **Живот увеличен в объеме, расширение подкожной венозной сети на передней брюшной стенке**; при пальпации отмечается болезненность в правой половине живота. **Печень вступает из-под края реберной дуги на 3-4 см**, Нижний край печени плотный. **Селезенка выступает на 1,5 см** из под края реберной дуги.
- Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускания свободные, безболезненные.



# Собственное клиническое наблюдение

- **Общий анализ крови:** эритроциты – 4,5 Т/л, гемоглобин – 128 г/л, лейкоциты – 6,8 Г/л, эозинофилы – 2 %, палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 64%, лимфоциты – 26%, моноциты – 5 %, СОЭ – 4 мм/ч, тромбоциты – 280 Г/л.
- **Биохимический анализ крови:** общий белок – 70 г/л, билирубин общий – 8,2 мкмоль/мл, непрямой – 6,8 мкмоль/мл, прямой – 1,4 мкмоль/мл, АСТ – 68 Е/л (↑), АЛТ – 47 Е/л (↑), холестерин – 9,15 ммоль/л (↑), щелочная фосфатаза – 658 Е/л (↑), глюкоза – 4,2 ммоль/л, мочевины – 3,4 ммоль/л, креатинин – 50 мкмоль/л, амилаза – 46 Е/л, кальций – 2,6 ммоль/л, фосфор – 1,43 ммоль/л, сывороточное железо – 7,4 мкмоль/л, ЛДГ – 490 Е/л (↑), ГГТ – 19 Е/л.
- **Липидограмма:** ТГ – 1,51 ммоль/л, общий холестерин – 8,9 ммоль/л (↑), холестерин ЛПВП – 0,72 ммоль/л (↓), холестерин ЛПНП – 5,89 ммоль/л (↑).

# Собственное клиническое наблюдение

- **УЗИ органов брюшной полости:** признаки диффузных изменений печени, гепатоспленомегалия, увеличение селезенки.



# Собственное клиническое наблюдение

- **В ходе обследования ребенку был выставлен диагноз:** Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь накопления эфиров холестерина. Стеатоз. Атопический дерматит распространенный, средней степени тяжести, подострое течение.
- **Ребенку была рекомендована ФЗТ** препаратом себелипазы альфа в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 недели, урсодезоксихолиевая кислота 250 мг/сутки длительно, увлажнение кожных покровов эмолентами, топические глюкокортикостероиды на места наиболее выраженных высыпаний, антигистаминные препараты II поколения, мультипробиотик. Контроль биохимических показателей функции печени, липидограмма.



# Выводы

- ДЛКЛ является редким наследственным заболеванием, которое характеризуется прогрессирующим поражением печени с гепатомегалией, повышенным уровнем трансаминаз, стеатозом и выраженной дислипидемией.
- Низкая распространенность, неспецифичность клинико-лабораторных признаков болезни объясняют ее недостаточную диагностику.
- Проявления заболевания со стороны печени могут быть ошибочно приняты за более распространенные заболевания – неалкогольный стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени.
- Раннее распознавание и диагностика лиц с ДЛКЛ является необходимым условием для выработки соответствующей тактики лечения с назначением ФЗТ.
- БВ необходимо исключить у любого ребенка первых месяцев жизни с тяжелой рвотой или диареей, отставанием в развитии, гепатоспленомегалией, синдромом мальабсорбции.
- Приведенный клинический случай представляет редкий семейный случай ДЛКЛ у братьев и указывает на позднюю диагностику заболевания.

**Спасибо за внимание!**

