BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-223-3-154-158

Болезнь накопления эфиров холестерина, собственное клиническое наблюдение семейного случая заболевания

Налетов А. В.[1], Хавкин А. И.[2, 3], Масюта Д. И.[1], Зуева Г. В.[1], Курышева О. А.[1], Журбий О. Е.[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (пр. Ильича, 16, Донецк, 283003, Донецкая Народная Республика)

[2] Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация, (ул. Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)

[3] Белгородский государственный национальный исследовательский университет, (ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия)

Для цитирования: Налетов А. В., Хавкин А. И., Масюта Д. И., Зуева Г. В., Курышева О. А., Журбий О. Е. Болезнь накопления эфиров холестерина, собственное клиническое наблюдение семейного случая заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;223(3): 154–158. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-154-158

✉ *Для переписки:*
Налетов Андрей Васильевич
nalyotov-a@mail.ru

Налетов Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2
Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А. В. Мазурина, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института
Масюта Дмитрий Иванович, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии № 2
Зуева Галина Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии № 2
Курышева Ольга Александровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии № 2
Журбий Оксана Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии № 2

Резюме

Дефицит лизосомной кислой липазы — орфанное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с наличием мутаций в гене *LIPA*. Клинические проявления дефицита лизосомной кислой липазы бывают в виде двух основных форм: болезнь Вольмана и болезнь накопления эфиров холестерина. В статье представлены современные сведения о заболевании, описаны наиболее характерные клинико-лабораторные признаки, особенности фермент заместительной терапии, исходы и прогноз у детей. Также в статье приводится собственное клиническое наблюдение семейного случая болезни накопления эфиров холестерина, диагностированного у родных братьев.

EDN: XKVTUM

Ключевые слова: дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь накопления эфиров холестерина, болезнь Вольмана, клинический случай, ферментная заместительная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-223-3-154-158

Cholesterol ester storage disease, own clinical observation of a family case of the disease

A. V. Nalyotov[1], A. I. Khavkin[2, 3], D. I. Masyuta[1], G. V. Zueva[1], O. A. Kurysheva[1], O. E. Zhurbij[1]

[1] M. Gorky Donetsk State Medical University, (16, Illich ave., Donetsk, 283003, Donetsk People`s Republic)

[2] Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russia)

[3] Belgorod National Research University, (85, Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia)

For citation: Nalyotov A. V., Khavkin A. I., Masyuta D. I., Zueva G. V., Kurysheva O. A., Zhurbij O. E. Cholesterol ester storage disease, own clinical observation of a family case of the disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;223(3): 154–158. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-154-158

✉ *Corresponding author:*
Andrew V. Nalyotov
nalyotov-a@mail.ru

Andrew V. Nalyotov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics № 2; *ORCiD: 0000–0002–4733–3262*
Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the department of gastroenterology and dietology named after A. V. Mazurin, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology and Hepatology; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases; *ORCiD: 0000–0001–7308–7280*
Dmitry I. Masyuta, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics No 2; *ORCiD: 0000–0002–7880–8056*
Galina V. Zueva, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics No 2; *ORCiD: 0009–0009–8289–4792*
Olga A. Kurysheva, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics No 2; *ORCiD: 0009–0009–2668–087X*
Oksana E. Zhurbij, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics No 2; *ORCiD: 0009–0006–8979–1874*

Summary

Lysosomal acid lipase deficiency is an orphan autosomal recessive disease associated with the presence of mutations in the LIPA gene. Clinical manifestations of lysosomal acid lipase deficiency come in two main forms: Wolman's disease and cholesterol ester storage disease. The article presents current information about the disease, describes the most characteristic clinical and laboratory signs, features of enzyme replacement therapy, outcomes and prognosis of the disease in children. The article also provides its own clinical observation of the family case of cholesterol ester storage disease in brothers.

Keywords: lysosomal acid lipase deficiency, cholesterol ester storage disease, Wolman's disease, clinical case, enzyme replacement therapy

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

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 [1].

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.

Впервые БВ была описана в 1956 г., а БНЭХ – в 1963 г.. Частота для БВ составляет приблизительно 1 на 100 000 и 2,5 на 100 000 для БНЭХ. Пациенты с ДЛКЛ являются, как правило, гомозиготы, либо сложными гетерозиготами по мутациям гена LIPA; у некоторых больных могут иметь место скрытые мутации, не выявляемые стандартными методами ДНК анализа. На сегодняшний день выявлено более 40 генных мутаций, связанных с нарушением функции LIPA [2].

Цель исследования – изучить клинические проявления БНЭХ на примере описания клинического семейного случая заболевания у родных братьев.

ЛКЛ играет ключевую роль в метаболизме липидов, осуществляя гидролиз ЭХ и ТГ в лизосомах до свободного холестерина и жирных кислот. В норме после связывания с рецептором на поверхности клетки липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) в составе которых большая часть холестерина находится в виде ЭХ, проникают в клетку, транспортируются внутри эндосомы, сливаются с лизосомой, где фермент ЛКЛ осуществляет гидролиз ЭХ и ТГ до свободного холестерина и жирных кислот. В условиях сниженной активности ЛКЛ или ее полного отсутствия ЭХ и ТГ не метаболизируются и накапливаются особенно в лизосомах клеток Купфера и гепатоцитов. Свободный холестерин и жирные кислоты в клетке не образуются, что приводит к их

внутриклеточному дефициту и активации ГМГ-КоА-редуктазы, синтезу эндогенного холестерина и ТГ, усилению эндоцитоза холестерина. Данные процессы обусловливают возникновение гиперхолестеринемии и дислипидемии [3].

Таким образом, накопление ЭХ и ТГ в печени, селезенке и других органах сопровождается дислипидемией с повышенным уровнем общего холестерина в сыворотке крови, высоким уровнем холестерина ЛПНП, снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также повышением уровня ТГ [4].

ДЛКЛ характеризуется на протяжении своего клинического течения определенными симптомами с разным темпом прогрессирования.

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на наличие гепато- или гепатоспленомегалии; задержки физического развития; слабости, повышенной утомляемости; диареи, болей в животе, стеатореи (при вовлеченности в патологический процесс кишечника); признаков желтухи, асцита, варикозного расширения вен пищевода (при формировании цирроза печени).

Важным аспектом в диагностике заболевания является изучение семейного анамнеза.

БВ – редкая фульминантная форма ДЛКЛ, проявляющаяся с периода младенчества, которая 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; массивным увеличением и кальцификацией надпочечников с развитием недостаточности их коры; неврологическими нарушениями.

БНЭХ – начинается в позднем возрасте ребенка, характеризуется более медленным характером развития, отсутствием неврологической симптоматики. Ведущие симптомы: прогрессирующее поражение печени с наличием синдрома цитолиза, гапатомегалия 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 [5].

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.

Проведение ультразвукового исследования (УЗИ) печени и селезенки позволяет выявить их увеличение, а также стеатоз печени. Диагноз, поставленный только на основании УЗИ и биопсии печени, может быть неправильно классифицирован как неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит или криптогенный хронический гепатит. Эзофагогастродуоденоскопия проводится пациентам при наличии признаков портальной гипертензии.

Семьям с больными детьми рекомендуется медико-генетическое консультирование для разъяснения генетического риска. В семьях, имеющих больного ребенка, существует возможность проведения пренатальной диагностики, которая проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9–11-й неделе беременности и/или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 20–22-й неделе беременности.

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.

При обследовании сиблингов (братьев и сестер пробанда) могут быть выявлены дети с ДЛКЛ, не имеющие клинических проявлений. Такие пациенты нуждаются в наблюдении, начинать их лечение необходимо при появлении первых симптомов болезни.

При отсутствии патогенетической терапии проводится симптоматическая терапия, а также лечение, направленное на профилактику развития цирроза печени.

Приводим собственное клиническое наблюдение

Ребенок 17 лет родился от IV беременности, протекавшей на фоне пиелонефрита в сроке 34–35 недель, II нормальных срочных родов с массой тела 3430,0 г, длиной 53 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Рос и развивался соответственно возрасту. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции, обструктивный бронхит, ветряная оспа. 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 выявлено 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 в биохимическом анализе крови зафиксировано повышение уровня холестерина, ТГ, трансаминаз.

В 2017 году 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 10 пересмотра – Е 75.5).

В возрасте 16 лет ребенку была назначена специфическая ФЗТ препаратом себелипазы альфа в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 недели.

На момент нашего 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.

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, мочевина – 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 (↑).

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

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

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 3060,0 г, длиной тела 52 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов.

Рос и развивался соответственно возрасту. Часто болел простудными заболеваниями. Из детских инфекций ничем не болел. Проявлений аллергических реакций ранее не отмечалось. Привит согласно календарю прививок. 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.

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. Не лихорадит. 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.

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, мочевина – 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 (↑).

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

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 глюкортикостероиды 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. Следует помнить, что БВ необходимо исключить у любого ребенка первых месяцев жизни с тяжелой рвотой или диареей, отставанием в развитии, гепатоспленомегалией, синдромом мальабсорбции. Приведенный клиническое наблюдение представляет редкий семейный случай ДЛКЛ у братьев и указывает на позднюю диагностику заболевания.

Литература | References

1. Korbelius M., Kuentzel K. B., Bradic I. et al. Recent insights into lysosomal acid lipase deficiency. *Trends Mol Med*. 2023; 29(6): 425–438. doi: 10.1016/j.molmed.2023.03.001.
2. Aguisanda F., Thorne N., Zheng W. Targeting Wolman disease and cholesteryl ester storage disease: disease pathogenesis and therapeutic development. *Curr Chem Genom Transl Med*. 2017; 11: 1–18. doi: 10.2174/2213988501711010000.
3. Strokova T.V., Bagaeva M. E., Matinyan I. A. Lysosomal acid lipase deficiency. *RMJ*. 2017; 19: 1346–1351. (In Russ.)

   Строкова Т. В., Багаева М. Э., Матинян И. А. Дефицит лизосомной кислой липазы. РМЖ. 2017; 19: 1346–1351.
4. Khavkin A.I., Komarova O. N. Liver damage in children with Wolman disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017; 1(137): 68–77. (In Russ.)

   Хавкин А. И., Комарова О. Н. Поражения печени при болезни Вольмана у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 1(137): 68–77.
5. Loskutova S.A., Belousova T.V., Nikulina A.B. The disease is the accumulation of cholesterol esters due to deficit of lysosomal acid lipase. Clinical case. *Medical Council*. 2018; 2: 238–241. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2018–2–238–241.

   Лоскутова С. А., Белоусова Т. В., Никулина А. Б. Дефицит лизосомной кислой липазы: болезнь накопления эфиров холестерина у ребенка раннего возраста. Клинический случай. Медицинский совет. 2018; 2: 238–241. doi: 10.21518/2079–701X-2018–2–238–241.