



# Дефицит лизосомной кислой липазы под маской неалкогольной жировой болезни печени: клинический случай первичной диагностики у мужчины 47 лет

Е.В. Винницкая, д.м.н., Л.С. Розенберг, К.Г. Салиев к.м.н.,  
Т.Ю. Хайменова, к.м.н., Ю.Г. Сандлер, к.м.н., Е.С. Сбикина, к.м.н.

Адрес для переписки: Елена Владимировна Винницкая, e.vinnitskaya@mknc.ru

Для цитирования: Винницкая Е.В., Розенберг Л.С., Салиев К.Г., Хайменова Т.Ю., Сандлер Ю.Г., Сбикина Е.С. Дефицит лизосомной кислой липазы под маской неалкогольной жировой болезни печени: клинический случай первичной диагностики у мужчины 47 лет. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (30): 78–85.

DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-30-78-85

*Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) является аутосомно-рецессивным заболеванием, вызванным мутациями в гене LIPA. Болезнь накопления эфиров холестерина – клинический фенотип ДЛКЛ, характеризующийся активностью лизосомной кислой липазы с остаточной ферментативной активностью 1–5%, проявляющийся в более позднем возрасте и отличающийся медленным прогрессированием (в отличие от основного классического фенотипа ДЛКЛ – болезни Вольмана). Как правило, даже при гистологическом исследовании печени такие пациенты могут наблюдаться с диагнозами «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП), «неалкогольный стеатогепатит» или «криптогенное заболевание печени». Применение рекомбинантной человеческой себелипазы альфа в качестве заместительной терапии открывает возможности для длительного и успешного лечения пациентов с ДЛКЛ. Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует возможности диагностики этого редкого заболевания, скрытого под маской НАЖБП и впервые выявленного в возрасте 47 лет.*

**Ключевые слова:** дефицит лизосомной кислой липазы, себелипаза альфа, цирроз печени, клинический случай, неалкогольная жировая болезнь печени

## Введение

Редкими, или орфанными, заболеваниями принято считать болезни, которые встречаются менее чем у одного человека на 2000 в популяции. Около 80% из них имеют генетическое происхождение. Как правило, клиницисты не имеют опыта распознавания или лечения подавляющего большинства редких заболеваний ввиду малой осведомленности. Диагноз часто ставится с задержкой или ошибочно, что приводит к запоздалой инициации терапии, а в ряде случаев – к фатальным исходам, тогда как правильный диагноз и своевременное вмешательство имеют решающее значение для продления жизни и улучшения резуль-

татов. Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) относится к орфанным заболеваниям, в частности к группе лизосомных болезней накопления, проявляющихся чаще в младенческом возрасте (болезнь Вольмана). Клинический фенотип ДЛКЛ, проявляющийся в более позднем возрасте, также называют болезнью накопления эфиров холестерина (БНЭХ) [1].

## Определение

ДЛКЛ относится к группе наследственных моногенных болезней, связанных с нарушением функции лизосом, и является редким гетерогенным аутосомно-рецессивным генетическим заболеванием, об-

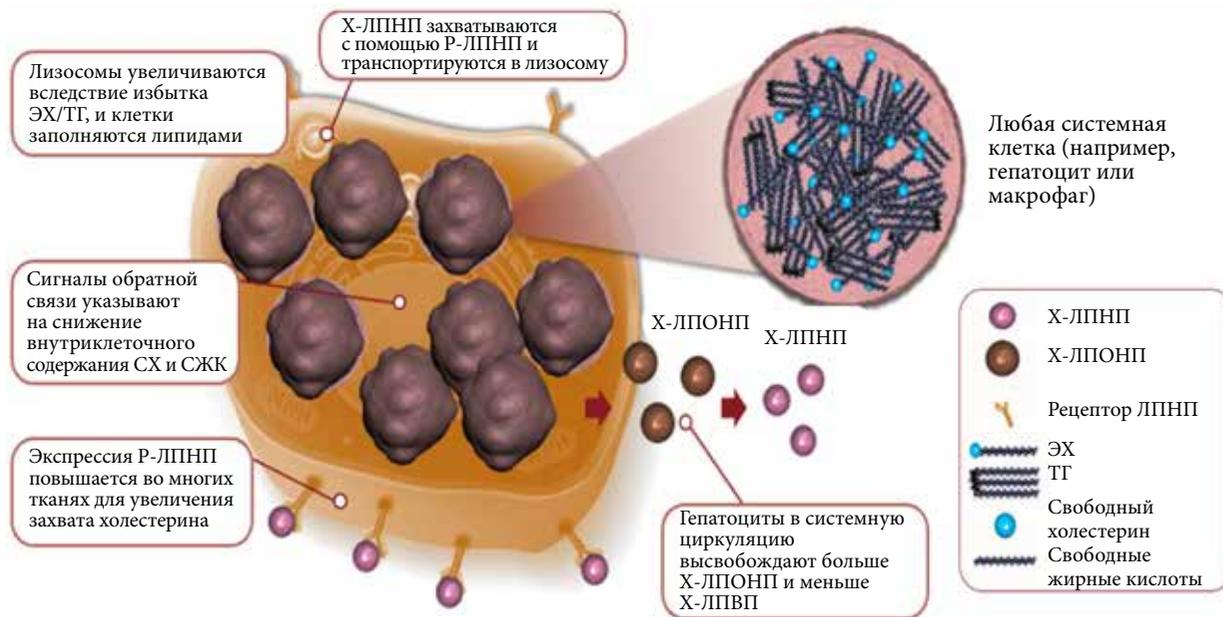


Рис. 1. Накопление эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах гепатоцитов и макрофагов при дефиците лизосомной кислой липазы (адаптировано из Ž. Reiner и соавт., 2014) [9]

условленным накоплением сложных эфиров холестерина (ЭХ) и триглицеридов (ТГ) преимущественно в печени и селезенке с вовлечением других органов. Клинические проявления ДЛКЛ включают ряд непрерывных взаимосвязанных изменений в организме с прогрессированием до цирроза печени, сердечно-сосудистых заболеваний и смертельного исхода [2].

### Этиология и патогенез

Лизосомная кислая липаза (ЛКЛ) – единственный известный фермент, расщепляющий нейтральные липиды в лизосомах. Ген *LIPA* определяет уровень остаточной ферментативной активности ЛКЛ от полного отсутствия до менее чем 1% при болезни Вольмана и снижение в диапазоне от <1 до 10% в периферических лейкоцитах и фибробластах в случае БНЭХ [3]. Тип наследования ДЛКЛ – аутосомно-рецессивный, связан с мутациями гена *LIPA*, который расположен на 10-й хромосоме (10q23.31). На сегодняшний день у младенцев и взрослых пациентов с ДЛКЛ описано 98 мутаций, вызывающих заболевание, и 22 прогнозируемые патогенные мутации в гене *LIPA* [4]. Наиболее распространенным патогенным аллелем является синонимичная замена, которая нарушает сайт сплайсинга в экзоне 8 с.894G>A (E8S)M-1G>A) и является причиной заболевания более чем в половине опубликованных случаев [5]. При ДЛКЛ нонсенс-мутации, большие перестройки гена и мутации со сдвигом рамки считывания в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии обнаруживаются обычно при тяжелых формах [6]. При наличии этого варианта в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии остаточная активность ЛКЛ сохраняется в диапазоне 1–5% от исходного значения [3, 6, 7].

Активность ЛКЛ имеет ключевое значение в обеспечении клетки свободным холестерином и свободными жирными кислотами вследствие расщепления ЭХ и ТГ (нейтральных жиров), поступающих в лизосомы через рецептор-опосредованный эндоцитоз до свободного холестерина и жирных кислот. В случае ДЛКЛ негидролизованные ЭХ накапливаются в гепатоцитах и клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Прогрессирующее накопление этих липидов в лизосомах приводит к микровезикулярному стеатозу печени, запускаются процессы воспаления и фиброгенеза [8]. Липиды и их окисленные производные взаимодействуют с факторами транскрипции (стериновый регуляторный элемент связывания белков SRESB), которые непосредственно регулируют синтез и связывание холестерина, а также экспрессию генов, участвующих в липогенезе. Снижение внутриклеточного свободного холестерина, возникающее при отсутствии или снижении активности ЛКЛ, приводит к нарушению распада ЭХ, ТГ, что, в свою очередь, отражается на накоплении данных веществ в лизосомах. Далее происходит SRESB-опосредованная эндогенная стимуляция синтеза холестерина, ингибирование гидроксиметилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы и эндоцитоз, опосредованный рецепторами липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Параллельно происходит увеличение синтеза Аполипопротеина В (АпоВ) и заметное увеличение образования холестерина липопротеинов очень низкой плотности. Увеличение экспрессии ГМГ-КоА-редуктазы является основным следствием SRESB-2 – опосредованного снижения внутриклеточного холестерина, что приводит к повышению уровня свободного холестерина [3, 6, 9] (рис. 1).



В итоге накопление ЭХ и ТГ в органах и тканях ассоциируется с дислипидемией: в сыворотке крови отмечается повышенный уровень холестерина, а уровни ЛПНП, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) соответствуют норме или снижены. Также у некоторых пациентов наблюдается гипертриглицеридемия [10].

Клинические проявления ДЛКЛ характеризуются широким многообразием.

При болезни Вольмана (наиболее тяжелой младенческой форме ДЛКЛ) активность фермента составляет менее 1% от нормы, что приводит к быстрому массивному накоплению ЭХ и ТГ в лизосомах во многих органах и тканях, особенно печени, селезенке, надпочечниках, ворсинах кишечника, костном мозге, лимфатических узлах и макрофагах ретикулоэндотелиальной системы, таким образом вызывая системные проявления данного заболевания [10].

БНЭХ – фенотип ДЛКЛ, который характеризуется более медленным прогрессированием и вариабельностью клинических проявлений, при этом *in vitro* остаточная активность ЛКЛ сохраняется в диапазоне 1–12% от исходного значения [3, 6, 7, 11].

Нарушения липидного обмена могут иметь множество различных последствий у пациентов с ДЛКЛ, наиболее распространенным из которых является изменение концентрации циркулирующих липидов. У многих пациентов концентрация ЛПНП и ТГ повышается, в то время как концентрация ЛПВП снижается [12]. Также вышеуказанные нарушения могут приводить к отложению липидов в макрофагах и гепатоцитах, что, в свою очередь, вызывает микровезикулярный стеатоз печени [9] с прогрессированием в дальнейшем в фиброз и цирроз печени [12]. Считается, что богатые липидами макрофаги играют роль в развитии множества последствий ДЛКЛ вследствие стимуляции воспалительных процессов в тканях [3, 9, 12–14]. Наличие хронического воспалительного процесса в стенке кишечника может являться одной из причин задержки роста у пациентов с ДЛКЛ. Спленомегалия – распространенная находка, наблюдаемая у пациентов с ДЛКЛ, которая может быть следствием ряда механизмов, отмечаемых при данной патологии. Согласно одной из теорий, богатые липидами макрофаги, попадая в селезенку, способствуют отеку органа. Потенциальное развитие портальной гипертензии также может способствовать формированию спленомегалии [15]. Богатые липидами макрофаги при ДЛКЛ могут усугублять прогрессирование атеросклероза вследствие накопления липидов и нарушения метаболизма ЛПВП [3, 9].

## Распространенность

Результаты одного из последних метаанализов существующих генетических исследований позволили сделать вывод о том, что ДЛКЛ поражает примерно одного из 175 тысяч человек [4]. Генетическая распространенность известных на сегодняшний день мутаций гена *LIPA* предсказывает более высокую заболеваемость, чем фактически сообщаемая. Рас-

четная частота ДЛКЛ в Москве оценивается как 1 : 73 [16]. По результатам анализа данных секвенирования, в российской популяции частота ДЛКЛ может составлять 1 : 67 600. Ожидаемая частота ДЛКЛ в России 1–2 : 100 000 [10, 17].

Инфантильная форма ДЛКЛ – это быстро прогрессирующая фатальная форма заболевания, среднее значение возраста смертности при которой составляет 3,7 месяца [18]. Дебют инфантильной формы ДЛКЛ – от неонатального периода до трех – шести месяцев.

У детей первых лет жизни с ДЛКЛ в большинстве случаев отмечается быстрое прогрессирование заболевания, характеризующееся гепатоспленомегалией, диареей, рвотой, синдромом мальабсорбции и задержкой роста. У данных пациентов отмечается быстрое развитие фиброза и цирроза печени [9]. Кроме того, у 50% младенцев с ДЛКЛ наблюдается кальцификация надпочечников [3]. Накопление липидов в лизосомах вызывает прогрессирующее полиорганное поражение [3]. Влияние ДЛКЛ на сердечно-сосудистую систему проявляется в повышении уровня ЛПНП и снижении уровня ЛПВП, что, в свою очередь, приводит к повышению сердечно-сосудистого риска [3, 9]. В первые месяцы жизни ребенка селезенка может увеличиваться в 20 раз по сравнению с исходным размером, что повышает риск травматического разрыва и, как следствие, может приводить к спленэктомии [9]. Влияние ДЛКЛ на желудочно-кишечный тракт проявляется в синдроме мальабсорбции, которая ассоциирована с инфильтрацией стенки кишечника пенстыми макрофагами, богатыми липидами, а также отложением липидов в кишечных ворсинах. Синдром мальабсорбции и проблемы со вскармливанием ребенка приводят к таким осложнениям, как белково-энергетическая недостаточность и, как следствие, к нарушению роста и кахексии [3, 9].

У взрослых пациентов с ДЛКЛ (клинический фенотип БНЭХ) дебют заболевания более поздний (от двух до 25 лет, чаще – до 10 лет, максимально в 40 лет), характерно медленное прогрессирование, течение заболевания вариабельно – от длительного бессимптомного течения до выраженного фиброза и цирроза печени [3, 9], наблюдается повышение активности печеночных ферментов и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Такие пациенты часто наблюдаются с диагнозом «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени».

В целом клиническое многообразие ДЛКЛ зависит от активности лизосомной кислой липазы [5] (рис. 2). Диагностика ДЛКЛ достаточно сложна, особенно в случае более позднего дебюта, из-за отсутствия патогномичных симптомов клинических проявлений и сходства с другими заболеваниями печени. К основным лабораторным скрининговым маркерам относятся: повышение активности трансаминаз – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатамино-трансферазы (АСТ), гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение ЛПНП, снижение ЛПВП [10]. При анализе аполипопротеинограммы



Младенческая форма / болезнь Вольмана	Детская и взрослая форма / БНЭХ
Отсутствие или выраженный ДЛКЛ (< 1%)	ДЛКЛ (от 1–5 до 10%)
Дебют заболевания – от неонатального периода до трех – шести месяцев	Дебют заболевания более поздний (от двух до 25 лет, чаще – до 10 лет, максимально в 40 лет), медленное прогрессирование
Клинические проявления: желудочно-кишечные симптомы (рвота и диарея со стеатореей), задержка роста, выраженная гепатоспленомегалия, желтуха	Клинические проявления: от бессимптомного течения до тяжелого поражения печени. Ранний биохимический маркер поражения печени – синдром цитолиза (повышение АСТ и АЛТ в сыворотке крови от 1,5 до 5–7 норм)
Быстрая прогрессия с развитием печеночной недостаточности (включая портальную гипертензию и полиорганную недостаточность). Смертность – более шести месяцев (Me – 3,7 месяца)	Медленная прогрессия. При прогрессировании заболевания нарастают: спленомегалия, фиброз и стеатоз печени, белково-энергетическая недостаточность, ГЦК. Прогноз также неблагоприятный: у 78% пациентов – фиброз или цирроз (Ishak score $\geq 3$ ) по данным биопсии, в том числе при бессимптомном течении

Примечание. АСТ – аспаргатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома.

*Рис. 2. Клинические проявления носят многообразный характер и зависят от активности лизосомной кислоты липазы (адаптировано из G. Strebinger и соавт., 2019) [5]*

у большинства больных выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП – ApoB [3, 19]. К инструментальным скрининговым маркерам относятся ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости, которые позволяют выявить увеличение печени и, реже, селезенки, стеатоз печени. Количественную оценку степени стеатоза печени (методом МРТ) проводят для последующего контроля эффективности ферментной заместительной терапии [10, 19].

При гистологическом исследовании печени также отмечается микровезикулярный стеатоз [3, 9].

В клинической практике, как правило, при выявлении стеатоза печени в сочетании с повышением трансаминаз выставляется диагноз «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) [10]. Золотым стандартом диагностики и основным маркером, применяемым для установления диагноза, является определение активности фермента ЛКЛ.

Современные технологии позволяют определять активность ферментов лизосом в лейкоцитах крови, фибробластах и пятнах высушенной крови на фильтрах – метод сухой капиллярной капли крови (СККК). Для этого используют два основных методических подхода – флуориметрический метод и определение активности ферментов с применением тандемной масс-спектрометрии [20].

Общий принцип применения флуориметрии основан на свойстве субстрата под воздействием молекул соответствующих ферментов каталитически расщепляться, высвобождая флуорохром, флуоресценцию которого возможно измерить. Флуорогенные субстраты на основе 4-метилумбеллиферона являются высокочувствительными, и с их помощью возможно определять активность ферментов даже в микроколичествах биологического материала (пятнах высушенной крови). Как правило, активность ферментов у больных с ДЛКЛ составляет менее 10% от нормы и при проведении биохимического тестирования может быть легко определена.

Оценка активности ЛКЛ методом СККК практически однозначно указывает на ДЛКЛ, так как у пациентов активность ЛКЛ снижена в десятки и сотни раз (< 5% от средней нормальной ферментативной активности), а иногда, при тяжелых формах, вовсе отсутствует. Никаких других состояний, при которых имеет место настолько низкая активность ЛКЛ, неизвестно. Анализ крови на ЛКЛ применяют в качестве инструмента в программах скрининга и крупных популяционных исследованиях ДЛКЛ, а также он может быть адаптирован для скрининга новорожденных [9, 21]. Если результаты СККК составляют от 5 до 10%, рекомендуется провести повторное тестирование и молекулярное секвенирование, прежде чем ставить точный диагноз. Результаты СККК > 10% означают, что активность ДЛКЛ не нарушена [21, 22].

При снижении активности фермента проводится ДНК-диагностика, в результате которой выявляют мутации в гене *LIPA*. При этом заболевании у пациента выявляют две мутации в гене – в гомозиготном состоянии (то есть две одинаковые мутации) или в компаунд-гетерозиготном состоянии (две разные мутации) [3]. У некоторых пациентов имеются интронные мутации, которые не могут быть обнаружены при проведении стандартного генетического скрининга [10].

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ДЛКЛ проводится с другими лизосомными болезнями накопления: болезнь Ниманна – Пика типа А, В, С, болезнь Гоше, ганглиозидозы (болезнь Тея – Сакса, болезнь Сандгофа, GM1-ганглиозидозы, ювенильные ганглиозидозы типа II (GM2), нарушения обмена гликогена, жирных кислот, желчных кислот, болезнь Вильсона – Коновалова, семейная гиперхолестеринемия, НАЖБП [10]. Пациенты с ДЛКЛ могут длительно наблюдаться с такими диагнозами, как жировая болезнь печени, криптогенный цирроз печени, гепатит неясной этиологии [10].



Большой интерес представляет вопрос о том, изменяется ли активность ЛКЛ при НАЖБП. В исследовании F. Varatta (2015) у 240 пациентов с НАЖБП, подтвержденной УЗИ, было выявлено снижение активности ЛКЛ в сравнении со 100 здоровыми лицами [24].

Особый интерес вызывает тот факт, что среди пациентов с НАЖБП в подгруппе с гистологически подтвержденным более тяжелым течением неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) выявлено более выраженное снижение активности ЛКЛ, и это позволило авторам предположить, что нарушение функции ЛКЛ может быть связано с более агрессивными фенотипами НАЖБП [10]. Исследование E. Shteyer с участием 22 пациентов со стеатозом печени продемонстрировало корреляцию более низкого уровня активности ЛКЛ с заболеванием печени на более поздних стадиях прогрессирования [25]. Поскольку такие исследования ранее не проводились, остается неясным, является ли ДЛКЛ специфической характеристикой НАЖБП. U. Vespasiani-Gentilucci и соавт. в своем исследовании не выявили существенных различий в активности ЛКЛ между пациентами с циррозом в исходе НАСГ и пациентами с циррозом печени другой этиологии. Однако в обеих группах наблюдалось снижение активности ЛКЛ по сравнению со здоровой контрольной группой, что вызывает сомнение в ранее описанной корреляции между активностью ЛКЛ и тяжестью НАЖБП [26]. Авторы делают вывод о том, что цирроз печени характеризуется тяжелым приобретенным снижением активности ЛКЛ, точные причины и последствия которого требуют дальнейшего изучения. Существует предположение о том, что на активность лизосомальных ферментов, определяемую методом СККК, по-видимому, влияет количество лейкоцитов и тромбоцитов, и специфичность этих тестов может быть снижена при применении к определенным группам населения, таким как больные циррозом печени. Напротив, исследование группы пациентов (n = 81) с диагнозом НАЖБП и контрольной группы (n = 78) сопоставимых пациентов с заболеваниями печени, связанными с вирусным гепатитом С, показало, что НАЖБП характеризуется дефицитом ЛКЛ [27].

Приведенные исследования указывают на относительный дефицит ЛКЛ у пациентов с НАЖБП, что предполагает возможную патогенетическую роль ЛКЛ в развитии НАЖБП и требует дальнейшего изучения.

## Лечение

Единственной безальтернативной патогенетической терапией ДЛКЛ является длительная ферментная заместительная терапия (ФЗТ) себелипазой альфа – рекомбинантной человеческой ЛКЛ, производимой на основе белка яиц генетически модифицированных кур, имеющего ту же аминокислотную последовательность, что и у человеческой ЛКЛ, которая замещает активность данного фермента, снижает уровень специфических жировых отложений в печеночной ткани и уровень трансаминаз, восстанавли-

вает метаболизм ЭХ и ТГ в лизосомах, снижает уровень ЛПНП, ТГ, повышает ЛПВП [2].

**Схемы дозирования.** Пациентам с быстро прогрессирующей формой ДЛКЛ в течение первых шести месяцев жизни: 1 мг/кг или 3 мг/кг себелипазы альфа вводится внутривенно один раз в неделю, в зависимости от клинического состояния пациента. Рассмотрение возможности увеличения инициальной дозировки препарата должно основываться на тяжести состояния ребенка и скорости прогрессирования заболевания. Дальнейшее повышение дозы препарата до 5 мг/кг следует рассматривать при сохраняющемся недостаточном клиническом ответе.

Для детей в возрасте до шести месяцев и взрослых, у которых не выявлена быстропрогрессирующая форма ДЛКЛ, рекомендуемая доза себелипазы альфа составляет 1 мг/кг внутривенно один раз в две недели. В случае недостаточного терапевтического ответа по данным клинико-лабораторной картины можно рассмотреть возможность повышения дозы препарата до 3 мг/кг один раз в две недели. Препарат разрешен к применению при нарушении функции печени и почек. В качестве меры предосторожности следует по возможности избегать применения себелипазы альфа во время беременности [10].

Раннее выявление ДЛКЛ имеет важное значение для ведения заболевания и выживания. Заместительная ферментная терапия, иногда в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, в настоящее время является единственным методом лечения ДЛКЛ. Аутологичные трансплантаты с использованием генной терапии в сочетании с диетическим снижением содержания жира и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток могут обеспечить наилучшие клинические результаты для пациентов, предотвращая отторжение трансплантата и обеспечивая иммуногенную переносимость ЛКЛ. Дальнейшее совершенствование технологий на основе мРНК, а также доставка ЛКЛ наночастицами в лизосомы для усиленного расщепления липидов откроют терапевтические возможности, которые могут стать ключом к улучшению методов лечения ДЛКЛ с длительным эффектом.

## Трансплантация печени

В ряде публикаций описаны результаты трансплантации печени взрослым пациентам с ДЛКЛ, что приводило к немедленной нормализации липопротеинового профиля и частичному восстановлению системного фенотипа вследствие перекрестной коррекции (то есть секреции ЛКЛ здоровыми гепатоцитами и поглощения ЛКЛ периферическими клетками с дефицитом ферментов). Есть данные об успешном и почти полном выздоровлении в отдельных случаях при сроке наблюдения до восьми лет [28]. Однако у ряда пациентов с трансплантацией печени наблюдалось продолжающееся отложение липидов в периферических тканях, прогрессирование накопления липидов в сосудах, почечная недостаточность, а в некоторых случаях парадоксальный рецидив патоло-



гии ДЛКЛ в аллотрансплантатах, приводящий к летальному исходу [29]. Эти данные свидетельствуют о том, что восстановление активности ЛКЛ печени недостаточно для снижения системной патологии.

В настоящее время опубликованы ряд отечественных обзоров и отдельные клинические наблюдения ДЛКЛ – в основном в младенческом, раннем детском и, значительно реже, во взрослом возрасте [2, 20, 30–34].

Представленный клинический случай с впервые выявленной БНЭХ у пациента 47 лет позволяет пополнить ряд этих редких интереснейших наблюдений и демонстрирует возможности диагностики ДЛКЛ в современных условиях.

### Клиническое наблюдение

Пациент Ю., 47 лет, поступил в отделение заболеваний печени МКНЦ им. А.С. Логинова с жалобами на общую слабость и тяжесть в правом подреберье.

Из анамнеза заболевания известно, что с 24 лет его периодически беспокоит чувство тяжести и общая слабость. При обследовании в лабораторных анализах крови присутствовало минимальное повышение уровня АСТ и АЛТ, однако дополнительное обследование и лечение не проводились.

Спустя 20 лет, в возрасте 44 лет, после перенесенного COVID-19 пациент проходил обследование, по данным которого выявлен синдром цитолиза (АЛТ – 198 МЕ/л (верхняя граница нормы (ВГН) – 35 МЕ/л) и АСТ 80 МЕ/л (ВГН – 35 МЕ/л)) и холестаза (гамма-глутамилтранспептидаза – 192 МЕ/л (ВГН – 38 МЕ/л) и щелочная фосфатаза – 290 МЕ/л (ВГН – 270 МЕ/л)), общий билирубин – 24 мкмоль/л (ВГН – 21 мкмоль/л), холестерин – 6,7 ммоль/л (ВГН – 5,2 ммоль/л), ЛПВП-альфа – 1,31 ммоль/л (ВГН – 1,55 ммоль/л), ЛПНП-бета – 3,57 ммоль/л (ВГН – 3,37 ммоль/л), ТГ – 2,03 ммоль/л (ВГН – 1,7 ммоль/л).

По данным УЗИ органов брюшной полости: незначительное увеличение печени, деформация желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы.

Состояние расценивалось как лекарственный гепатит. Тогда же была проведена терапия в медицинском учреждении города Москвы: адеметионином, урсодезоксихолевой кислотой, эссенциальными фосфолипидами, лаеннеком – без существенной динамики.

Через год сохранялась слабость, в анализах крови – умеренные признаки цитолиза и холестаза, что потребовало повторного, более тщательного обследования. Был проведен дифференциальный диагноз между НАЖБП (неалкогольным стеатогепатитом), аутоиммунным гепатитом, болезнью накопления меди (болезнью Вильсона). Гепатиты вирусной этиологии были исключены в первую очередь (маркеры вирусных гепатитов В и С не обнаружены). При комплексном исследовании для исключения болезни Вильсона – Коновалова (определение церулоплазмина в сыворотке крови, суточной экскреции меди с мочой, осмотр офтальмолога для определения

кольца Кайзера – Флейшера, генотипирование) данных в пользу этого заболевания получено не было. Наличие аутоиммунного заболевания печени также подтвердить не удалось – у пациента отсутствовали какие-либо признаки аутоиммунных нарушений (гипергаммаглобулинемия, антитела ANA, ASMA – в пределах референсных значений). Предполагать алкогольный генез заболевания также не представлялось возможным, поскольку пациент на протяжении всей жизни не употреблял алкоголь, вел здоровый образ жизни, что подтверждалось родственниками.

По результатам фиброэластометрии и стеатометрии печени – стадия фиброза F1 METAVIR, степень стеатоза – S2.

Состояние было расценено как проявление НАЖБП. Терапия гепатопротекторами не имела успеха, в этом же году в медицинском учреждении города Москвы проведено четыре сеанса плазмафереза, после чего отмечено нарастание маркеров цитолиза и холестаза. Ввиду неэффективности терапии направлен на консультацию к гастроэнтерологу в клинику-диагностическое отделение МКНЦ им. А.С. Логинова, по результатам которой была рекомендована госпитализация.

Анамнез жизни: пациент родился и рос в городе Москве, у родителей и близких родственников заболеваний печени не было, патологических отклонений в процессе роста и развития не отмечалось, женат, имеет двух дочерей, также без особенностей развития и врожденных патологий. Работает в сфере юриспруденции.

Сопутствующие заболевания: желчнокаменная болезнь: билиарный сладж. Полип сигмовидной кишки. Данные объективного осмотра. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Индекс массы тела – 25,2 кг/м<sup>2</sup>. Со стороны легких и органов сердечно-сосудистой системы патологических изменений не выявлено. Пальпировалась уплотненная печень, выступающая на 2,5 см из-под края реберной дуги, безболезненная, с закругленным краем. Селезенка не увеличена. Стул регулярный, оформленный.

При обследовании по данным УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки стеатоза печени в виде повышения эхогенности с признаками дистального ослабления УЗ-сигнала. При фиброэластометрии печени с функцией CAP отмечалось прогрессирование фиброза (стадия фиброза – F2 METAVIR, стеатоз – S2). Эзофагогастродуоденоскопия – без особенностей. Дополнительные исследования, направленные на исключение аутоиммунных заболеваний печени (определение иммуноглобулинов (IgM, IgG), антител (ANA Нер-2, AMA-M2, sp 100, gp 210, LC1)), аутоиммунный генез заболевания не подтвердили.

Несмотря на крайне редко встречающийся дефицит альфа-1-антитрипсина проводилось определение уровня альфа-1-антитрипсина в крови с отрицательным результатом.

Диагноз НАЖБП оставался наиболее вероятным ввиду наличия стеатоза печени и дислипидемии. В общем дифференциальном ряду оставалось не исключенным еще одно редкое наследственное



заболевание – ДЛКЛ. В связи с этим было проведено определение активной кислой липазы в пятнах высушенной крови, по результатам которого выявлено снижение активности фермента до 0,09 нМ/час/пятно.

Анализ гена *LIPA* методом массового параллельного секвенирования выявил вариант нуклеотидной последовательности в сплайс-регионе, экзоне 8 гена *LIPA* (chr10:90982268C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к нуклеотидной замене (NM\_000235.4: c.894G>A (p.Gln298Gln)).

Проведено дополнительное обследование: ультразвуковая доплерография сосудов шеи – сонные и позвоночные артерии проходимы, а также ультразвуковое исследование щитовидной железы – структурных изменений не выявлено.

В итоге полученные данные позволили диагностировать БНЭХ.

Пациенту рекомендовано проведение заместительной терапии препаратом себелипаза альфа в дозе 1 мг/кг в/в капельно один раз в две недели под контролем клинической и лабораторной динамики.

Проведено обследование обеих дочерей пациента – признаков заболевания не выявлено, активность ЛКЛ в пределах нормы.

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует достаточно поздний дебют заболевания. Пациенты с ДЛКЛ могут длительно

наблюдаться с такими диагнозами, как жировая болезнь печени, криптогенный цирроз печени, гепатит неясной этиологии. Вследствие частичной сохранности функции фермента ЛКЛ и в течение длительного времени диагноз длительно остается неясным, что в итоге приводит к циррозу печени и тяжелым атеросклеротическим повреждениям сосудов.

В связи с отсутствием яркой клинической картины и низкой динамикой развития заболевания диагноз пациенту был установлен только лишь спустя 23 года после первичного обращения за медицинской помощью. Необходимо сохранять настороженность в отношении данного заболевания у пациентов любого возраста и направлять на лабораторное тестирование активности ЛКЛ при наличии дислипидемии, гепатите неуточненной этиологии, стеатозе печени неясного генеза. Крайне важна осведомленность об этом заболевании не только гепатологов и гастроэнтерологов, но и врачей общей практики. Необходимо обследование пациентов с повышенным уровнем холестерина, ЛПНП, снижением ЛПВП, гепатомегалией и нарушением функции печени, гипертрансаминаземией неизвестной этиологии. Требуется введение эффективных скрининговых программ своевременной диагностики ДЛКЛ для своевременной патогенетической терапии, что позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов с дефицитом лизосомной кислой липазы и улучшить качество их жизни. ●

## Литература

1. Balwani M., Balistreri W., D'Antiga L., et al. Lysosomal acid lipase deficiency manifestations in children and adults: Baseline data from an international registry. *Liver Int.* 2023; 43 (7): 1537–1547.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям. *Педиатрическая фармакология.* 2016; 13 (3): 239–243.
3. Bernstein D.L., Hülkova H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J. Hepatol.* 2013; 58 (6): 1230–1243.
4. Carter A., Brackley S.M., Gao J., Mann J.P. The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: a rare condition that mimics NAFLD. *J. Hepatol.* 2019; 70 (1): 142–150.
5. Streibinger G., Müller E., Feldman A., Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency – early diagnosis is the key. *Hepat. Med.* 2019; 11: 79–88.
6. Valayannopoulos V., Mengel E., Brassier A., Grabowski G. Lysosomal acid lipase deficiency: Expanding differential diagnosis. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 120 (1–2): 62–66.
7. Tylki-Szymańska A., Jurecka A. Lysosomal acid lipase deficiency: wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *Pril. (Makedon. Akad. Nauk. Umet. Odd. Med. Nauki).* 2014; 35 (1): 99–106.
8. Hülková H., Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology.* 2012; 60 (7): 1107–1113.
9. Reiner Ž., Guardamagna O., Nair D., et al. Lysosomal acid lipase deficiency – an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis.* 2014; 235 (1): 21–30.
10. Анисимова И.В., Албегова М.Б., Богаева М.Э. и др. Клинические рекомендации по ведению детей с дефицитом лизосомной кислой липазы. *Педиатрическая фармакология.* 2023; 20 (4): 337–354.
11. Fouchier S.W., Defesche J.C. Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. *Curr. Opin. Lipidol.* 2013; 24 (4): 332–338.
12. Antillán-Hernández Y., Almanza-Miranda E., Xin W.W., et al. Novel *LIPA* mutations in Mexican siblings with lysosomal acid lipase deficiency. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (3): 1001–1008.
13. Detlefsen S., Fagerberg C.R., Ousager L.B. Histiocytic disorders of the gastrointestinal tract. *Hum. Pathol.* 2013; 44 (5): 683–696.
14. Homan G.J. Failure to thrive: a practical guide. *Am. Fam. Physician.* 2016; 94 (4): 295–299.
15. Maciejko J.J. Erratum to: managing cardiovascular risk in lysosomal acid lipase deficiency. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2017; 17 (3): 233.



16. Каменец Е.А. Дефицит лизосомной кислой липазы у российских больных: молекулярная характеристика и эпидемиология. Медицинская генетика. 2019; 8: 3–16.
17. Федяков М.А., Барбитов Ю.А., Серебрякова Е.А. и др. Исследование частоты встречаемости дефицита лизосомной кислой липазы в российской популяции. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (2): 184–185.
18. 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): 452–458.
19. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С. и др. Редкие формы неалкогольной жировой болезни печени: наследственный дефицит лизосомной кислой липазы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (3): 41–51.
20. Дегтярева А.В., Пучкова А.А., Жданова С.И. Болезнь Вольмана – тяжелая младенческая форма дефицита лизосомной кислой липазы. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019; 7 (2): 42–51.
21. Lukacs Z., Barr M., Hamilton J. Best practice in the measurement and interpretation of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. Clin. Chim. Acta. 2017; 471: 201–205.
22. Hamilton J., Jones I., Srivastava R., Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. Clin. Chim. Acta. 2012; 413 (15–16): 1207–1210.
23. Bradić I., Kuentzel K.B., Honeder S., et al. Off-target effects of the lysosomal acid lipase inhibitors Lalistat-1 and Lalistat-2 on neutral lipid hydrolases. Mol. Metab. 2022; 61: 101510.
24. Baratta F., Pastori D., Del Ben M., et al. Reduced lysosomal acid lipase activity in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. EBioMedicine. 2015; 2 (7): 750–754.
25. Shteyer E., Villenchik R., Mahamid M., et al. Low serum lysosomal acid lipase activity correlates with advanced liver disease. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17 (3): 312.
26. Vespasiani-Gentilucci U., Gallo P., Piemonte F., et al. Lysosomal acid lipase activity is reduced both in cryptogenic cirrhosis and in cirrhosis of known etiology. PloS One. 2016; 11 (5): e0156113.
27. Tovoli F., Napoli L., Negrini G., et al. A relative deficiency of lysosomal acid lipase activity characterizes non-alcoholic fatty liver disease. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18 (6): 1134.
28. 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): 851–854.
29. Bernstein D.L., Lobritto S., Iuga A., et al. Lysosomal acid lipase deficiency allograft recurrence and liver failure- clinical outcomes of 18 liver transplantation patients. Mol. Genet. Metab. 2018; 124 (1): 11–19.
30. Агеева Н.В., Агапова И.А., Амелина Е.Л. и др. Прогрессирующее заболевание печени: дефицит лизосомной кислой липазы (клинические наблюдения). РМЖ. 2018; 5 (21): 96–103.
31. Пшеничникова И.И., Захарова И.Н., Скоробогатова Е.В. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы – недооцененная причина гиперхолестеринемии у детей. Медицинский Совет. 2022; 16 (21): 250–255.
32. 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.
33. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Баранов А.П. и др. Дефицит лизосомальной кислой липазы – недооцененная причина дислипидемии. Что нового? Доказательная гастроэнтерология. 2018; 7 (4): 65–79.
34. Строкова Т.В., Багаева М.Э., Матинян И.А. Дефицит лизосомной кислой липазы. РМЖ. 2017; 19: 1346–1351.

### Lysosomal Acid Lipase Deficiency under the Mask of NAFLD: a Clinical Case of Primary Diagnosis in a 47-Year-Old Man

E.V. Vinnitskaya, PhD, L.S. Rozenberg, K.G. Saliev PhD, T.Yu. Khaimenova, PhD., Yu.G. Sandler, PhD., E.S. Sbkina, PhD

Contact person: Elena V. Vinnitskaya, e.vinnitskaya@mknc.ru

*Lysosomal acid lipase deficiency (DLK) is an autosomal recessive disease caused by mutations in the LIPA gene. Cholesterol ester accumulation disease (BNEH) is a clinical phenotype of DLCL characterized by lysosomal acid lipase (LCL) activity with residual enzymatic activity of 1–5%, manifested at a later age and characterized by slow progression (unlike the main classical phenotype of DLCL – Wolman's disease). As a rule, even with histological examination of the liver, such patients may be diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH) or cryptogenic liver disease. The use of recombinant human sebelipase alpha as a replacement therapy opens up opportunities for long-term and successful treatment of patients with DLKL. The presented clinical case illustrates the possibilities of diagnosing this rare disease, hidden under the mask of NAFLD and first identified at the age of 47 years.*

**Keywords:** lysosomal acid lipase deficiency, sebelipase alfa, liver cirrhosis, clinical case, nonalcoholic fatty liver disease