



¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Российская академия непрерывного профессионального образования

Дефицит лизосомной кислой липазы: клиническая и патоморфологическая характеристика

Е.Л. Туманова¹, А.Н. Горяйнова², А.Н. Гришина¹

Адрес для переписки: Александра Никитична Горяйнова, alex.goriaynowa@yandex.ru

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) относится к группе редких болезней накопления липидов, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание имеет прогрессирующее течение, в основе которого лежит нарушение метаболизма эфиров холестерина и триглицеридов из липопротеинов низкой плотности в результате дефицита или полного отсутствия фермента лизосомной кислой липазы. ДЛКЛ имеет два клинических варианта: болезнь Вольмана (инфантильную форму) и болезнь накопления эфиров холестерина. В России накоплен опыт диагностики и ведения пациентов с ДЛКЛ. В статье приведены современные данные литературы, а также впервые представлены результаты отечественных исследований морфологических признаков ДЛКЛ у детей, выполненных под руководством профессора Е.Л. Тумановой.

Ключевые слова: дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина

История открытия болезней накопления липидов

В 1882 г. французский врач Филипп Гоше впервые описал неизвестное ранее заболевание у 32-летней женщины с выраженной спленомегалией и необычными большими клетками в селезенке. Болезнь Гоше стала первым из описанных заболеваний, относящихся к лизосомным болезням накопления, и дала толчок последующему изучению энзимных, генетических и молекулярных нарушений в данной группе. Открытие Филиппа Гоше позволило составить фенотипическую характеристику сходных заболеваний и обосновать заместительную ферментную терапию.

На сегодняшний день известно свыше 50 лизосомных болезней

накопления, вошедших в перечень орфанных (редких). Термин «орфанные заболевания» появился в 1983 г. в США. Орфанные заболевания имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, встречаются в среднем с частотой 1/75 000 (частота ряда орфанных заболеваний – 1/350 000–1/700 000) и отличаются неблагоприятным прогнозом. Наиболее изученными считаются лизосомные болезни накопления липидов: болезнь Гоше, болезнь Ниманна – Пика и дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ).

Врожденный дефицит лизосомной кислой липазы

ДЛКЛ у младенцев впервые был описан в 1956 г. А. Abramov, S. Schorr и М. Wolman. В 1961 г. М. Wolman, V.V. Sterk, S. Gatt, М. Frenkel дали

полное клиническое описание болезни у трех sibсов. Болезнь получила название болезни Вольмана в честь невролога Moshe Wolman (1914–2009). В 1963 г. был описан относительно благоприятный вариант течения ДЛКЛ – болезнь накопления эфиров холестерина. В 1969 г. A.D. Patrick и B.D. Lake, а в 1972 г. J.A. Burkle, W.K. Schubert, H.R. Sloan и D.S. Fredrickson [1] установили причину болезни: дефицит фермента кислой липазы в лизосомах обусловлен мутацией гена LIPA, локализованного на 10-й хромосоме, локус 10q23.2–23.3 [2]. Врожденный ДЛКЛ в 1990 г. был подробно описан и у крыс [3]. В 2015 г. был зарегистрирован препарат для заместительной ферментной терапии себелипаза-альфа (Канума), позволивший значительно улучшить прогноз болезни [4–8]. ДЛКЛ до настоящего времени остается мало изученным не только в нашей стране, но и за рубежом. Не случайно каждый вновь описанный подтвержденный случай ДЛКЛ тщательно анализируется для уточнения клинических и морфологических особенностей течения у детей. Генетический анализ не является ведущим в диагностике ДЛКЛ, поскольку описано свыше 40 мутаций гена LIPA [9]. Основным подтверждением диагноза служит определение активности лизосомной кислой липазы в сухих пятнах крови.

Значение фермента лизосомной кислой липазы

Лизосомная кислая липаза является ключевым ферментом, участвующим в обмене липидов,



катализирующим гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов из липопротеинов низкой плотности в лизосомах, обеспечивая клетки свободным холестерином [9, 10]. В свою очередь свободный холестерин участвует в синтезе компонентов клеточных мембран, стероидных гормонов и желчных кислот. Следует отметить, что по химическим свойствам холестерин относится к природным полициклическим липофильным спиртам и в англоязычной литературе именуется холестерином. В отечественной литературе сохраняется старое название (холестерин), предложенное в 1815 г. Мишелем Шеврелем.

Холестерин составляет до 30–40% общего количества липидов клетки, 60–80% распределены в плазматической мембране, 0,5–1,0% холестерина входят в структуру эндоплазматического ретикула. При ДЛКЛ эфиры холестерина кумулируются в различных органах и тканях (печени, селезенке, эпителии кишечника, лимфатических узлах, надпочечниках, эндотелии капилляров, клетках макрофагально-моноцитарной системы), для которых высокая активность фермента считается нормой.

Клинические варианты ДЛКЛ

Дефицит лизосомной кислой липазы имеет два клинических проявления: болезнь Вольмана (другое название – первичный семейный ксантомаз с вовлечением и кальцификацией надпочечников) и болезнь накопления эфиров холестерина.

Болезнь Вольмана, или инфантильная форма ДЛКЛ, характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом: манифестация болезни отмечается уже в первый месяц жизни ребенка, средняя продолжительность жизни составляет 3,7 месяца [11]. Уровень липазы при болезни Вольмана снижен в 200 и более раз.

Общие клинические характеристики болезни Вольмана (рис. 1):

- увеличение размеров живота;
- тяжелая кишечная мальабсорбция;
- анемия; гепатомегалия; гепатоспленомегалия (79% детей);

- диффузные кальцификаты надпочечников (патогномичный признак);
- повышение уровня сывороточных трансаминаз;
- прогрессирующий печеночный фиброз и цирроз;
- задержка физического развития;
- быстро прогрессирующее течение болезни;
- наличие рвоты, диареи, стеатореи, изменений в биохимическом анализе крови (у 43% детей первые симптомы имеют место уже на первом месяце жизни);
- неблагоприятный исход в среднем в первые шесть месяцев жизни. В отсутствие патогенетического лечения к году умирают все дети. В исследовании 67% детей, получавших ферментозаместительную терапию, выжили, перешагнув 12-месячный рубеж [12].

В биохимическом анализе крови детей с болезнью Вольмана отмечаются повышенные уровни аланинаминотрансферазы (среднее значение – 56,5 Ед/л) (53,3% случаев), аспартатаминотрансферазы (среднее значение – 151 Ед/л) (94,7%), гамма-глутамилтранспептидазы (84,6%), билирубина (52%). В подавляющем большинстве случаев уровень холестерина в норме (1,54–4,58 ммоль/л). Повышенный уровень холестерина (> 5,17 ммоль/л) наблюдается в 5% случаев. Дети с повышенным уровнем холестерина не имеют задержки физического развития, продолжительность жизни может достигать 12 месяцев (при условии дальнейшей трансплантации печени).

Болезнь накопления эфиров холестерина

Болезнь имеет более медленный прогрессирующий характер и развивается не так стремительно, как инфантильная форма. Манифестация болезни возможна в любом возрасте, но у большинства пациентов начинается в детском возрасте. Вероятно, многие пациенты не доживают до взрослого возраста из-за развития жизнеугрожающих состояний (цирроза печени, печеночной недостаточности, атеросклероза, сердечно-сосудистых

осложнений). Уровень фермента лизосомной кислой липазы может быть снижен в 50–100 раз. Как правило, уровень липазы в лейкоцитах периферической крови не превышает 5% нормы [13].

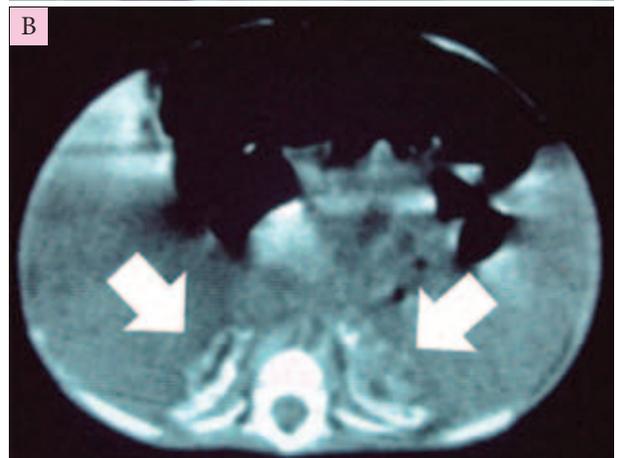
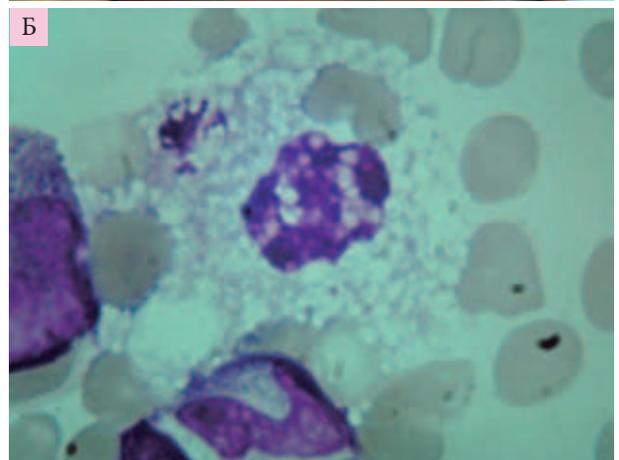


Рис. 1. Клинические признаки болезни Вольмана: большой живот (А), пенистые клетки в пунктате костного мозга (Б), большие надпочечники с кальцинатами, по результатам компьютерной томографии органов брюшной полости (В)



Болезнь накопления эфиров холестерина относится к прогрессирующим, метаболическим заболеваниям печени с аутосомно-рецессивным типом наследования. ДЛКЛ приводит к первичному накоплению эфи-

ров холестерина и триглицеридов в гепатоцитах и макрофагах. Как следствие – развитие гепатомегалии, микровезикулярного стеатоза, цирроза, дислипидемии, раннего атеросклероза. Клиническая мани-

фестация болезни возможна как на первом году жизни, так и в более старшем возрасте. Терапия статинами не приводит к обратному развитию болезни. Единственным методом лечения с доказанной эффективностью является заместительная ферментная терапия.

При болезни накопления эфиров холестерина в печени и селезенке накапливаются липиды. Уровень холестерина в ткани печени превышает норму в 70 раз и более. Отмечаются дислипидемия (повышение уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, иногда триглицеридов, снижение липопротеинов высокой плотности). Накопление липидов в кишечнике может вызывать нарушения функций ЖКТ. Накопление нейтрального жира и эфиров холестерина в артериях вызывает ранний атеросклероз. Гепатомегалия, печеночный фиброз, цирроз – результат накопления эфиров холестерина и триглицеридов в макрофагах и гепатоцитах.

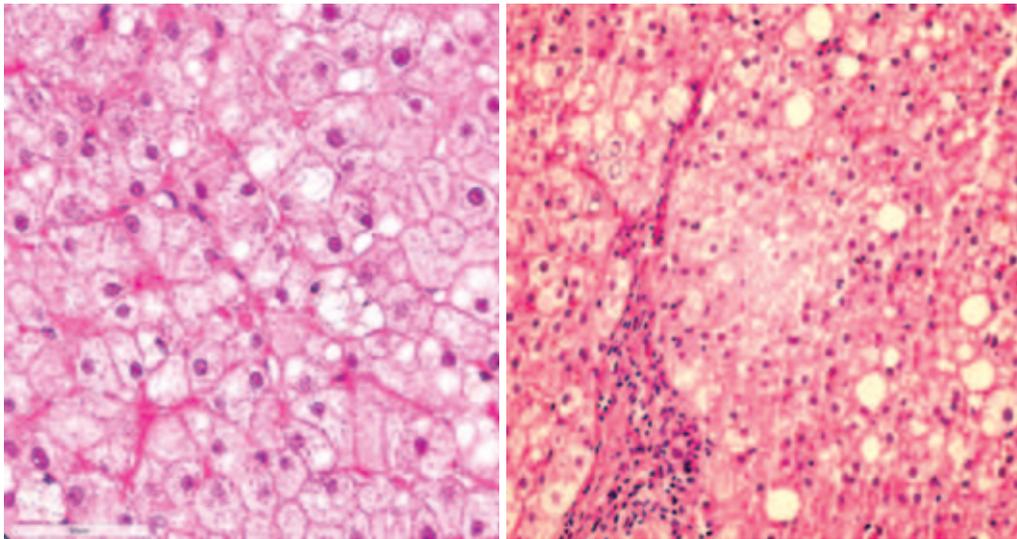


Рис. 2. Микровезикулярный стеатоз, слабо выраженная инфильтрация портального тракта

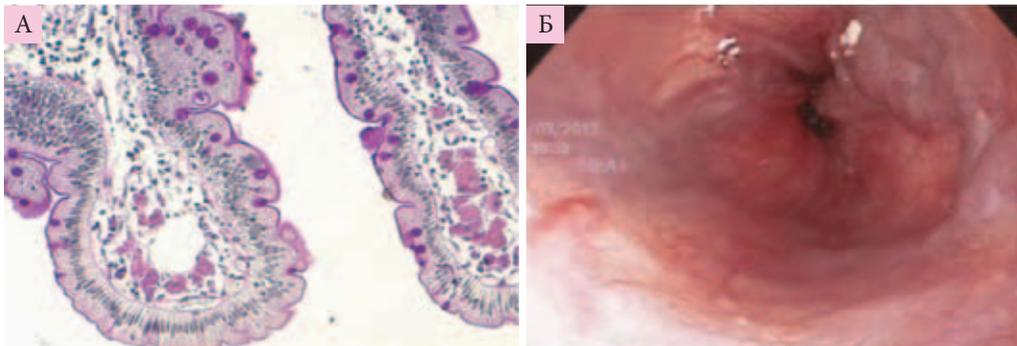


Рис. 3. Гистиоциты с цероидным материалом в *lamina propria* ворсинок дуоденального биоптата (А) и варикозное расширение вен пищевода (Б)

Морфологические признаки ДЛКЛ

Болезнь Вольмана. В случае если удастся провести прижизненную биопсию печени, у всех детей выявляются признаки фиброза и/или стеатоза. При аутопсии характерными признаками являются большие печень и селезенка, желто-оранжевая окраска печени, некроз гепатоцитов, фиброз и цирроз, большие надпочечники с микрокальцификатами.

Болезнь накопления эфиров холестерина. В биоптате печени всех пациентов отмечаются характерные патологические прогрессирующие признаки: микровезикулярный стеатоз, способствующий развитию фиброза, микронодулярного цирроза и в конечном итоге печеночной недостаточности (рис. 2), наличие гистиоцитов с цероидным материалом в *lamina propria* ворсинок дуоденального биоптата (рис. 3) [2], формирование атеросклеротических бляшек в артериях [14], изменение стенок артерий (рис. 4) [14].

Диагностика ДЛКЛ

С учетом тесной взаимосвязи клинической и патоморфологической

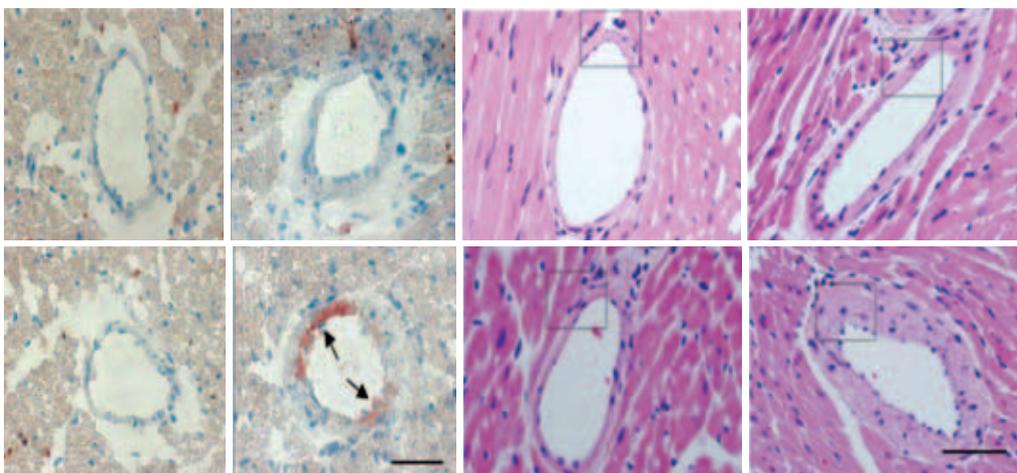


Рис. 4. Изменение стенок артерий при болезни накопления эфиров холестерина



картины ДЛКЛ необходимы как можно более ранняя диагностика этого редкого заболевания и своевременное назначение заместительной ферментной терапии. Ключом к ранней идентификации ДЛКЛ и ранней постановке диагноза являются высокий уровень липопротеинов низкой плотности, низкий уровень липопротеинов высокой плотности в течение дли-

тельного периода времени и повышенные уровни трансаминаз. Необходимо помнить, что ДЛКЛ характеризуется прогрессирующим нарушением функций печени, часто приводящим к трансплантации. Для любого течения болезни характерно наличие стеатоза, нередко в сочетании с фиброзом и циррозом [4, 14]. ДЛКЛ необходимо исключать у пациен-

тов с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом.

Основным лабораторным методом диагностики ДЛКЛ является определение активности кислой липазы в сухих пятнах крови. В России такое исследование проводят в нескольких научно-медицинских центрах, в том числе в Москве в НЦЗД и МГНЦ. *

Литература

1. Sloan H.R., Fredrickson D.S. Enzyme deficiency in cholesteryl ester storage disease // J. Clin. Invest. 1972. Vol. 51. P. 1923–1926.
2. Santillán-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. Vol. 21. № 3. P. 1001–1008.
3. Kuriyama M., Yoshida H., Suzuki M. et al. Lysosomal acid lipase deficiency in rats: lipid analyses and lipase activities in liver and spleen // J. Lipid. Res. 1990. Vol. 31. № 9. P. 1605–1612.
4. Burton B.K., Balwani M., Feillet F. et al. A Phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 11. P. 1010–1020.
5. Botero V., Garcia V.H., Gomez-Duarte C. et al. Lysosomal acid lipase deficiency, a rare pathology: The First pediatric patient reported in Colombia // Am. J. Case Rep. 2018. Vol. 19. P. 669–672.
6. Wilson D.P., Friedman M., Marulkar S. et al. Sebelipase alfa improves atherogenic biomarkers in adults and children with lysosomal acid lipase deficiency // J. Clin. Lipidol. 2018. Vol. 12. № 3. P. 604–614.
7. Balwani M., Breen C., Enns G.M. et al. Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesteryl ester storage disease // Hepatology. 2013. Vol. 58. № 3. P. 950–957.
8. Valayannopoulos V., Malinova V., Honzik T. et al. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency // J. Hepatol. 2014. Vol. 61. № 5. P. 1135–1142.
9. Su K., Donaldson E., Sharma R. Novel treatment options for lysosomal acid lipase deficiency: critical appraisal of sebelipase alfa // Appl. Clin. Genet. 2016. Vol. 9. P. 157–167.
10. Baratta F., Pastori D., Polimeni L. et al. Does lysosomal acid lipase reduction play a role in adult non-alcoholic fatty liver disease? // Int. J. Mol. Sci. 2015. Vol. 16. № 12. P. 28014–28021.
11. Jones S.A., Valayannopoulos V., Schneider E. et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants // Genet. Med. 2016. Vol. 18. № 5. P. 452–458.
12. Ikari N., Shimizu A., Asano T. Lysosomal acid lipase deficiency in Japan: a case report of siblings and a literature review of cases in Japan // J. Nippon Med. Sch. 2018. Vol. 85. № 2. P. 131–137.
13. 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. Vol. 58. № 6. P. 1230–1243.
14. Xu X., Yuan X., Li N. et al. Lysosomal cholesterol accumulation in macrophages leading to coronary atherosclerosis in CD38(-/-) mice // J. Cell. Mol. Med. 2016. Vol. 20. № 6. P. 1001–1013.

Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Clinical and Pathomorphological Characteristics

Ye.L. Tumanova¹, A.N. Goryaynova², A.N. Grishina¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² Russian Academy of Continuing Professional Education

Contact person: Aleksandra Nikitichna Goryaynova, alex.goriaynowa@yandex.ru

Deficiency of lysosomal acidic lipase (LAL-D) refers to a group of rare diseases of lipids accumulation, inherited in an autosomal recessive type. The disease has a progressive course, based on the violation of metabolism of cholesterol esters and triglycerides of low-density lipoproteins as a result of deficiency or complete absence of the enzyme lysosomal acid lipase. LAL-D has two clinical variants: Wolman disease (infantile form) and the disease is the accumulation of cholesterol esters. In Russia, LAL-D is being diagnosed rarely. The article presents the current literature data, and as well for the first time presents the results of domestic studies of morphological features of LAL-D in children, performed under the guidance of Ye.L. Tumanova, a professor.

Key words: deficiency of the lysosomal acid lipase, Wolman disease, the disease of cholesterol esters accumulation

недиагностируемая