Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: кмн., доцент Педанова Е.А.

Реферат на тему:

«Недостаточность кислой липазы у детей»

Выполнила: врач-ординатор Клепикова О. Е.

2020 год

Оглавление

[Определение 3](#_Toc42186353)

[Этиология и патогенез 3](#_Toc42186354)

[Эпидемиология 3](#_Toc42186355)

[Диагностика: 4](#_Toc42186356)

[Дифференциальная диагностика: 6](#_Toc42186357)

[Лечение 6](#_Toc42186358)

[Профилактика и диспансерное наблюдение: 7](#_Toc42186359)

[Исходы и прогноз: 7](#_Toc42186360)

[Библиографический список: 8](#_Toc42186361)

## Определение

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) – хроническое прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит дефект гена LIPA, кодирующего лизосомную кислую липазу (ЛКЛ), приводящее к накоплению сложных эфиров холестерина и триглицеридов в печени, селезенке, стенках кровеносных сосудов и других тканях.

# Этиология и патогенез

 ДЛКЛ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Пациенты с ДЛКЛ являются, как правило, либо гомозиготами, либо компаунд-гетерозиготами по мутациям гена LIPA, хотя у некоторых больных могут иметь место мутации, не выявляемые стандартными методами ДНКанализа. К настоящему времени обнаружено более 40 мутаций, связанных с нарушением функции фермента. Наиболее тяжелые повреждения, такие как нонсенс-мутации, перестройки гена, мутации со сдвигом рамки считывания, как правило, выявляют при тяжелых формах заболевания. ЛКЛ играет ключевую роль в метаболизме липидов, осуществляя гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах до свободного холестерина и жирных кислот. В условиях сниженной активности ЛКЛ или ее полного отсутствия, эфиры холестерина и триглицериды не метаболизируются и накапливаются в лизосомах, свободный холестерин и жирные кислоты в клетке не образуются. Возникший дефицит внутриклеточного свободного холестерина и жирных кислот приводит к активации ГМГ-КоА-редуктазы, синтезу эндогенного холестерина и триглицеридов, а также усилению эндоцитоза холестерина через рецепторы ЛПНП, обусловливая возникновение гиперхолестеринемии и дислипидемии.

Таким образом, накопление эфиров холестерина и триглицеридов 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), а также возможным повышением уровня триглицеридов.

# Эпидемиология

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

Кодирование по МКБ-10

Е75.5 - Другие нарушения накопления липидов

Примеры диагнозов

• Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь Вольмана. Синдром мальабсорбции.

• Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь накопления эфиров холестерина.Стеатоз.

• Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь накопления эфиров холестерина. Цирроз печени.

Классификация

Клинически данное заболевание может протекать в двух фенотипических формах:

- болезнь Вольмана - быстро развивающаяся форма ДЛКЛ с началом в младенческом возрасте;

- болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ) - характеризуется более медленным характером прогрессирования и манифестирует в более старших возрастных группах.

# Диагностика:

Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на наличие:

• гепатомегалии 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 развитии цирроза печени);

• семейного анамнеза.

Физикальное обследование:

• При проведении клинического осмотра рекомендуется включать: измерение роста и массы тела, температуры тела; оценку состояния сердечно-сосудистой системы; выявление иктеричности кожи и склер, гепато- или гепатоспленомегалии.

Болезнь Вольмана – редкая быстро развивающаяся прогрессирующая форма ДЛКЛ, проявляющаяся с первых месяцев жизни ребенка, приводящая к развитию печеночной недостаточности и преждевременной смерти в возрасте до 1 года. Клиническая картина характеризуется:

- прогрессирующим увеличением паренхиматозных органов (печени и селезенки), гепатоспленомегалия;

- синдромом мальабсорбции, проявляющимся рвотой, диареей, гипотрофией и задержкой темпов физического развития;

- в ряде случаев развивается паралитическая кишечная непроходимость;

- отличительной чертой болезни Вольмана является массивное увеличение и кальцификация надпочечниковс развитием недостаточности коры надпочечников;

- к неврологическим проявлениям болезни Вольмана относят: прогрессирующую задержку психомоторного развития, наличие положительного симптома Бабинского и других патологических рефлексов, клонусы стоп, опистотонус и др.

БНЭХ – характеризуется более медленным характером развития, отсутствием неврологической симптоматики. Ведущие симптомы: поражение печени и дислипидемия.

- прогрессирующее поражение печени, характеризуется наличием синдрома цитолиза, гепатомегалии с формированием фиброза и цирроза печени, с развитием печеночной недостаточности гепатоспленомегалия;

- дислипидемия - повышение в сыворотке крови уровня холестерина ЛПНП и триглицеридов при нормальном или низком уровне холестерина ЛПВП (гиперлипопротеинемия IIb типа) может приводить к ускоренному развитию атеросклероза.

Лабораторная диагностика:

• Проведение биохимического анализа крови.

У большинства больных с ДЛКЛ обнаруживают повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию; увеличение концентрации ЛПНП, у многих больных снижено количество ЛПВП в крови. При анализе аполипопротеинограммы у большинства больных выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП - аполипопротеина В.

• Проведение биохимического исследования: определение активности лизосомной кислой липазы в лейкоцитах периферической крови, пятнах крови, высушенной на фильтровальной бумаге.

• Проведение клинического анализа крови. Клинический анализ крови больных с ДЛКЛ может выявить анемию, тромбоцитопению.

• Проведение молекулярно-генетического исследования: выявление мутаций в гене LIPA (методом секвенирования) кодирующих и прилегающих интронных областей.

Хотя большинство пораженных пациентов являются гомозиготами или компаунд-гетерозиготами в отношении мутаций гена LIPA, у некоторых пациентов могут иметь место интронные мутации, не выявляемые при проведении стандартного генетического скрининга. При этом патогенность некоторых выявленных редких и новых мутаций требует дополнительных доказательств.

Инструментальная диагностика:

 • Проведение ультразвукового исследования (УЗИ) и МРТ печени и селезенки.

 УЗИ и МРТ печени и селезенки позволяют выявить увеличение печени и реже селезенки, стеатоз печени; проведение количественной оценки жировой дистрофии печени (по МРТ) необходимо для последующего контроля эффективности ферментной заместительной терапии.

• Проведение эзофагогастродуоденоскопии при наличии соответствующих жалоб или признаков портальной гипертензии.

Иная диагностика:

Консультации специалистов пациентам с подозрением на ДЛКЛ рекомендуются по показаниям.

• Рекомендована консультация диетолога. Необходима для подбора специализированной диеты.

 • Рекомендована консультация кардиолога. Показана для определения сердечно-сосудистого риска.

• Рекомендована консультация врача-генетика. Показана семьям, имеющим родственников с ДЛКЛ.

Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика:

• Семьям с больными детьми рекомендуется медико-генетическое консультирование с целью разъяснения генетического риска.

Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при ДЛКЛ для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. В семьях, где есть больной ребенок, существует возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики. Пренатальная диагностика 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.

# Дифференциальная диагностика:

Дифференциальный диагноз ДЛКЛ проводят со следующими патологиями:

• заболеваниями печени,

• нарушениями липидного обмена,

• другими редкими болезнями накопления.

У пациентов с гепатомегалией и повышением активности трансаминаз в сыворотке крови неверные диагнозы могут включать неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, криптогенный гепатит или цирроз печени.

На основании нарушения липидного профиля может быть поставлен неверный диагноз семейной гиперхолестеринемии, семейного дефекта АпоВ, и полигенной гиперхолестеринемии.

Среди редких болезней накопления дифференциальный диагноз может проводиться с тирозинемией 1 типа, галактоземией, болезнью Нимана-Пика (тип В), болезнью Гоше, болезнью Вильсона, дефектами β-окисления жирных кислот.

# Лечение

Консервативное лечение:

• Рекомендована пожизненная ферментная заместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной лизосомной кислой липазой пациентам всех.

Рекомбинантная кислая липаза (Себелипаза альфа) – препарат зарегистрирован в Европе, США (2015г.), в России регистрация ожидается в 2017г. Однако, для российских пациентов уже доступно патогенетическое лечение в рамках клинических исследований и гуманитарных программ. Проведенные исследования показали высокую эффективность и безопасность применения Себелипазы альфа при ДЛКЛ. Препарат назначается из расчета 1 мг/кг 1 раз в 2 недели внутривенно капельно при БНЭХ; при болезни Вольмана доза препарата может составлять 3 мг/кг и препарат в некоторых случаях вводится еженедельно.

ФЗТ применяется с целью улучшения метаболизма липидов и уменьшения накопления эфиров холестерина и триглицеридов у пациентов всех возрастов при дефиците лизосомной кислой липазы.

ФЗТ назначают при подтверждении диагноза дефицита лизосомной кислой липазы и наличии хотя бы одного симптома заболевания.

ФЗТ обеспечивает устойчивое улучшение состояния пациентов с БНЭХ: нормализует уровни трансаминаз, объем печени и селезенки, объем жира в печени, улучшает прогноз в отношении выживаемости.

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 цирроза печени.

Для коррекции липидного профиля и снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний возможно применение специализированной диеты и статинов, однако у детей применение последних ограничено. У большинства пациентов с болезнью Вольмана проводится симптоматическая терапия, направленная на конкретные осложнения и включающая специализированную диету, парентеральное питание, антибиотики, кортикостероиды.

Хирургическое лечение: Не требуется

Иное лечение:

Консультации специалистов проводятся пациентам с ДЛКЛ по показаниям.

• При нарушении всасывания и задержке развития рекомендована консультация диетолога с подбором парентерального питания.

Реабилитация: Не требуется

## Профилактика и диспансерное наблюдение:

Профилактики не существует.

Оказание медицинской помощи детям с ДЛКЛ осуществляется на основании порядка оказания медицинской помощи детям (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"). Пациенты с болезнью Вольмана, учитывая тяжесть течения заболевания, нуждаются в круглосуточном наблюдении в специализированных центрах с участием многопрофильных специалистов, при ухудшении состояния возможен перевод в реанимационное отделение. Пациенты с БНЭХ наблюдаются по месту жительства в амбулаторно-поликлинических условиях врачами педиатрами, гастроэнтерологами до достижения 18 лет.

Введение ФЗТ проводится 1 раз в 2 недели внутривенно капельно в условиях круглосуточного или дневного стационара под контролем клинического и биохимического анализов крови. Коррекция дозы препарата проводится при снижении или увеличении массы тела ребенка из расчета 1 мг/кг.

До достижения клинико-лабораторной ремиссии все пациенты с БНЭХ должны проходить контрольное обследование с целью оценки эффективности проведения ФЗТ в круглосуточном или дневном стационаре 2 раза в год.

# Исходы и прогноз:

 Прогноз при БНЭХ зависит от возраста манифестации заболевания и выраженности клинических проявлений. Своевременная диагностика и назначение патогенетической терапии 13 на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БНЭХ, предотвращая развитие цирроза печени.

При болезни Вольмана без проведения ФЗТ прогноз неблагоприятный (летальный исход на 1 году жизни).

# Библиографический список:

1)Клинические рекомендации «Дефицит лизосомной кислой липазы у детей»//Союз педиатров России-2016 год.

2)Дегтярева А.В., Пучкова А.А., Жданова С.И., Дегтярев Д.Н. Болезнь Вольмана-тяжелая младенческая форма дефицита лизосомной кислой липазы//Неонатология-2019 год.

3) Захарова И.Н., Горяйнова А.Н., Майкова И.Д., Короид Н.В., Катасонова Л.П. Лизосомные болезни накопления липидов у детей. Современные способы диагностики и лечения//Медицинский совет-2016 год.

4) Туманова Е.Л., Гришина А.Н. Три наблюдения орфанного заболевания-дефицита лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ)// Российский вестник перинатологии и педиатрии -2017 год.

5) Помыткина Т.Е., Давыдова А.Я. Болезни накопления: трудности дифференциальной диагностики//Фундаментальная и клиническая медицина-2019 год.