

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-129-133

БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ: ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

ПОМЫТКИНА Т.Е.¹, ДАВЫДОВА А.Я.²¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия²ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им.С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

CASE REPORT

LYSOSOMAL STORAGE DISEASES: DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

TATIANA Y. POMYTKINA¹, ALEXANDRA Y. DAVYDOVA²¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation²Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy Prospect, Kemerovo, 650066), Russian Federation

Резюме

Наследственные болезни обмена веществ – гетерогенная группа заболеваний, диагностика которых представляет трудности в педиатрической и терапевтической практиках. Эти заболевания до настоящего времени остаются мало изученными не только в нашей стране, но и за рубежом. Клинические симптомы зачастую неспецифичны и проявляют себя общетерапевтической патологией, обуславливая «циркуляцию» таких пациентов в общей сети без верного диагноза. В статье представлены современные данные о механизмах раз-

вития, особенностях клинической картины, методах диагностики болезни накопления эфиров холестерина, указаны эпидемиологические данные и особенности этиопатогенеза. Приведено описание случая трудного пути к диагностике дефекта лизосомной кислой липазы, подчеркнута важность клинической настороженности в отношении редких болезней накопления.

Ключевые слова: болезнь Вольмана, болезнь накопления, дифференциальный диагноз, холестерин, лизосомная кислая липаза, клинический случай, генетическое заболевание

Abstract

Inherited metabolic disorders represent a heterogeneous group of diseases which are difficult to be diagnosed in pediatric and therapeutic practice. Their clinical symptoms are non-specific and common. Here we discuss epidemiology, pathophysiology, signs and symptoms, and diagnostics of lysosomal storage diseases. We also describe a clinical case

of Wolman disease underlining the importance of clinical alertness on inherited metabolic disorders. As a replacement therapy for these diseases is rapidly developing, a proper diagnosis is of crucial importance to improve prognosis and quality of life.

Key words: Wolman disease, lysosomal storage diseases, differential diagnosis, cholesterol, lysosomal acid lipase, clinical case, genetic disease.

Введение

Лизосомная кислая липаза – это важный фермент клеточного метаболизма, обеспечивающий расщепление эфиров холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ). Эта реакция обеспечивает формирование клеточных мембран и прочих структурных элементов и ферментов. Синтез

данного фермента кодируется геном LIPA, при появлении врожденной мутации которого происходит снижение активности липазы, нарушение метаболизма эфиров ХС и ТГ, прогрессирующее накопление их в лизосомах клеток. Недостаток свободного ХС вследствие лизосомального захвата эфиров ХС приводит к снижению

ингибирования по типу обратной связи 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А редуктазы, к повышенному синтезу ХС и активации рецепторов липопротеинов низкой плотности на клеточных мембранах. Такие метаболические нарушения сопровождаются повышением общего уровня ХС, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ТГ в сыворотке крови, а также снижением холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови, т. е. диагнозом «дислипидемия Ib-типа» [1].

Частота встречаемости дефекта лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ), по разным источникам, составляет 1:40 000–1:300 000, данных по эпидемиологии в России нет, однако ожидаемая частота — 1:100 000 [2]. Возраст начала заболевания, темпы его прогрессирования переменны в значительной степени и могут быть связаны с природой лежащих в основе мутаций и количественным показателем остаточной ферментативной активности.

Основными органами-мишенями, в которых происходит накопление эфиров ХС и ТГ при ДЛКЛ, являются селезенка, печень, поджелудочная железа (ПЖЖ), слизистая тонкого кишечника, кровеносные сосуды, надпочечники, так как на поверхности этих органов определяется высокая плотность рецепторов ЛПНП. Отложение эфиров ХС в ткани печени приводит к микровезикулярному стеатозу. Поврежденные гепатоциты замещаются соединительной тканью, развиваются фиброз и цирроз печени. Повреждение слизистой оболочки кишечника вызывает развитие мальабсорбции и мальдигестии, проявляющихся разной степенью выраженности диареи, метеоризмом, стеатореей, а также синдромом избыточного бактериального роста. Спленомегалия также может быть связана с накоплением эфиров ХС в клетках, с развитием прогрессирования заболевания, портальной гипертензией [3,4]. Поражение ПЖЖ в результате заболевания в литературе описано недостаточно подробно, однако достоверно известно, что, как и в любом паренхиматозном органе, эфиры накапливаются в лизосомах клеток с развитием воспаления, образованием кальцинатов.

Таким образом, накопление эфиров ХС и ТГ в органах сопровождается дислипидемией с повышенным уровнем общего ХС в сыворотке крови, высоким уровнем ЛПНП, снижением ЛПВП, а также возможным повышением уровня ТГ.

Исторически выделяют две клинические формы ДЛКЛ: раннюю и позднюю. Ранняя форма (непосредственно болезнь Вольмана) – редкая быстро развивающаяся прогрессирующая форма ДЛКЛ, проявляющаяся с первых месяцев жизни ребенка, приводящая к преждевременной смерти в возрасте до 1 года, медиана возраста смерти пациентов составляет 3,7 месяцев [5]. У младенцев отмечается практически полное отсутствие активности фермента (активность фермента составляет менее 1% от нормы) и стремительное течение заболевания. Такая форма характеризуется значительным повреждением и увеличением печени и селезенки, субфебрилитетом, нарастают вялость, апатия, астения, гиперрефлексия. Ведущий синдром – мальабсорбция (нарушение усвоения питательных веществ в кишечнике), что является причиной задержки физического развития.

Поздняя форма ДЛКЛ – болезнь накопления эфиров ХС. Заболевание впервые было описано в 1963 г., когда Fredrickson сообщил о случае выраженной гиперхолестеринемии, гепатомегалии и накопления эфиров холестерина при исследовании биопсийного материала печени 12-летнего мальчика. У детей и взрослых наблюдается сочетание дислипидемии, гепатомегалии, повышения уровня трансаминаз, амилазы, жировой инфильтрации органов [6,7]. Данная форма характеризуется поздним началом и медленным прогрессированием клинических проявлений и органных изменений. Активность фермента при данной форме заболевания составляет 1–12% от нормы [8, 9]. Возраст начала болезни находится в большом диапазоне – от 2-х до 25 лет. Одна из наиболее поздней клинической манифестации заболевания описана у 68-летней женщины. Клинические проявления варьируют от бессимптомного до тяжелого поражения печени. Однако дебют возможен с любого органный поражения. Многие пациенты длительный период времени наблюдаются в общей врачебной сети с диагнозами: семейная гиперхолестеринемия, семейная комбинированная гиперлипидемия, неалкогольный стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, криптогенный гепатит или цирроз печени, хронический панкреатит. Поэтому знание симптомов данного заболевания, правильная интерпретация клинико-лабораторных результатов исследования позволят в более ранние сроки установить диагноз и назначить патогне-

нетическую терапию или отправить к специалисту согласно маршрутизации.

Диагностический план включает ряд рутинных исследований, которые помогут в дальнейшем сориентировать врача на целенаправленный поиск. Заподозрить болезнь Вольмана возможно у ребенка первых месяцев жизни с постоянной рвотой или диареей, отставанием в развитии, гепатоспленомегалией и синдромом мальабсорбции. Увеличенные надпочечники с признаками кальцификации являются непосредственным ключом к постановке диагноза. У взрослых, ввиду латентного течения, диагностика может вызывать затруднения. Клинический анализ крови больных с данной патологией может выявить анемию, тромбоцитопению, лейкопению; биохимический анализ крови обнаруживает повышение активности ферментов (аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, амилазы), гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию; в липидограмме – 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 [7]. Сонографическое исследование и магнитно-резонансная томография органов брюшной полости позволяют выявить увеличение печени (стеатоз печени) и, реже, селезенки и ПЖЖ [3,8]. Золотым стандартом диагностики остается биохимическое тестирование активности фермента лизосомной кислой липазы [7,10]. Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене LIPA, кодирующем ЛКЛ, является дополнительным методом исследования. 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 (описано свыше 40 мутаций гена LIPA) [10]. Диагноз ставится на основании совокупности результатов лабораторного исследования, молекулярно-генетического анализа, клинических данных. Особенно важным является информирование пациентов о возможности пренатальной и преимплантационной диагностики. Пренатальная диагностика проводится на 9-11 неделях беременности. В материале (ворсины хориона) определяют активность фермента и проводят тестирование для выявле-

ния мутаций в гене. На основании проведенного анализа делают вывод: болен плод или здоров.

До недавнего времени лечение больных с лизосомными болезнями накопления носило симптоматический характер. В настоящее время ситуация коренным образом изменилась: увеличивается число разработанных и внедренных в практику различных подходов к терапии этих заболеваний [6]. Сравнительно недавно зарегистрирован препарат, представляющий собой рекомбинантную форму фермента лизосомной кислой липазы, который восстанавливает недостаток фермента. Препарат появился на рынке в США, Европейском Союзе, Японии. На территории РФ ожидается регистрация препарата, поэтому ввиду отсутствия патогенетической терапии базисным является симптоматическое лечение. Неблагоприятный прогноз при ДЛКЛ требует своевременной диагностики и терапии заболевания. Наличие критериев диагностики ДЛКЛ позволяет быстрее заподозрить заболевание и провести тест на определение активности лизосомной кислой липазы [11].

Приведено описание клинического случая длительно нераспознанной болезни накопления эфиров холестерина под маской часто рецидивирующего острого панкреатита.

Клинический случай

Пациентка С., 33 лет, с 2010 г. наблюдается амбулаторно с рецидивирующим болевым абдоминальным синдромом в левом подреберье и эпигастрии, рефрактерным к стандартной спазмолитической терапии. Первая госпитализация была в хирургическое отделение по месту жительства в 2010 г. с диагнозом острый панкреатит. По данным УЗИ: парапанкреатический инфильтрат, лабораторно гиперамилаземия, цитоллиз минимальной выраженности (до двух норм). В 2011 г. рецидив болевого синдрома, вновь лечение в хирургическом отделении, параклинически свободная жидкость в сальниковой сумке, лабораторно вновь повышение амилазы и печеночных ферментов. В июне 2014 г. вновь приступ панкреатита, осложненного реактивным плевритом, острой язвой желудка. В начале 2015 г. манифестировал сахарный диабет (инсулинотерапия), в сентябре 2015 г. – вновь стационарное лечение по поводу острого панкреатита, стерильный панкреонекроз, формирующаяся киста головки ПЖЖ, впервые исследованы показатели липидного обмена: выявлена гиперхолесте-

ринемия 12,5 ммоль/л. Проводилась консервативная терапия по стандарту ведения панкреатита, амбулаторно назначена терапия статинами, без лабораторного эффекта в динамике.

В ноябре 2015 г. в связи с рецидивирующим болевым синдромом и неэффективностью терапии, направлена на лечение в гастроэнтерологическое отделение ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева». Впервые исследован липидный профиль: гиперхолестеринемия 9,8 ммоль/л, триглицериды 13,8 ммоль/л, ЛПНП 3,69, ЛПВП 0,74; по данным УЗИ вновь описан парапанкреатический инфильтрат со скоплением жидкости, спленомегалия, лабораторно сохранялось повышение амилазы крови до 120 ед/л, АСТ 56 ед/л, АЛТ 60 ед/л. Исключался аутоиммунный панкреатит, муковисцидоз, тромбоз селезеночной вены. Проведена биопсия кожи, по данным гистологического исследования – ксантоматоз. Впервые высказано предположение о ДЛКЛ. Рекомендовано дообследование на лизосомную кислую липазу, однако до июня 2018 г. пациентка исследование не выполняла. За этот период неоднократные госпитализации в хирургическое отделение по месту жительства с болевым синдромом. Консервативная терапия с кратковременным положительным эффектом. В июне 2018 г. исследована кровь на ЛКЛ, результат положительный, пациентка направлена на консультацию к врачу - липидологу в научно-исследовательский институт (г. Москва).

Заключение

Описание данного клинического случая демонстрирует недостаточную настороженность специалистов разного профиля в отношении болезней накопления. Базовые знания об особенностях проявлений подобной патологии обуславливают возможность верификации редкого органного заболевания.

В последние годы заместительная терапия данной патологии стремительно развивается, именно поэтому своевременное распознавание болезней накопления особенно важно для прогноза и качества жизни. Проведение заместительной ферментной терапии является в настоящее время вполне реальным событием для пациентов. Для российских пациентов уже доступно патогенетическое лечение в рамках клинических исследований и по жизненным показаниям.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There is no funding for this project.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

Литература / References:

1. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Gundobina OS, Mikhailova SV, Zakharova EU, Vishnyova EA, et al. Deficiency of Lysosomal Acid Lipase: Clinical Recommendations for Child Health Care Delivery. *Pediatric Pharmacology*. 2016; 13 (3): 239-243. Russian (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Вишнёва Е.А. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям // Педиатрическая фармакология. 2016. Т. 13, № 3. С. 239-243). doi: 10.15690/ pf.v13i3.1573.
2. Ranucci G, Zollo G, Tozzi G, Nobili V, Spagnuolo MI, Iorio R. Lysosomal Acid Lipase Activity Deficiency in Children with Liver Disease: a potential biomarker? *Biomed J Sci Tech Res*. 2018; 6 (2): 1-7. doi: 10.26717/BJSTR.2018.06.001320.
3. Strokova TV, Bagaeva ME, Matinyan IA. Lysosomal acid lipase deficiency. *Russian Medical Journal*. 2017; (19): 1346-1351. Russian (Строкова Т.В., Багаева М.Э., Матинян И.А. Дефицит лизосомной кислой липазы // РМЖ. 2017. №19. С. 1346-1351).
4. Loskutova SA, Belousova TV, Nikulina AB. The disease is the accumulation of cholesterol esters due to deficit of lysosomal acid lipase. *Clinical case of lysosomal acid lipase deficiency is described in this article. Medical Council*. 2018; 2: 238-241. Russian (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. С. 238-241. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-238-241).
5. Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, Eckert S, Banikazemi M, Bialer M, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med*. 2016; 18 (5): 452-458. doi:10.1038/gim.2015.108.
6. Novikov PV. Lysosomal storage diseases: The topical problem of pediatrics and the current possibilities of pathogenetic treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014; 59 (4): 4-9. Russian (Новиков П.В. Лизосомные болезни накопления – актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. Т. 59, № 4. С. 4-9).
7. Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, et al. Lysosomal acid lipase deficiency -- an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction.

- Atherosclerosis. 2014; 235 (1): 21-30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.
8. Valayannopoulos V, Mengel E, Brassier A, Grabowski G. Lysosomal acid lipase deficiency: Expanding differential diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2016; 120 (1-2): 62-66. doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.002.
 9. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Некрасова Т.П., Масленников Р.В. Редкие формы неалкогольной жировой болезни печени: наследственный дефицит лизосомной кислой липазы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, №3. С. 41-51).
 10. Su K, Donaldson E, Sharma R. Novel treatment options for lysosomal acid lipase deficiency: critical appraisal of sebelipase alfa. *Appl Clin Genet.* 2016; 9: 157-167. doi.org/10.2147/TACG.S86760.
 11. Ageeva NV, Agapova IA, Amelina EL, Gundobina OS, Zharkova MS, Kamenets E, et al. Progressive liver disease: a deficiency of lysosomal acid lipase (clinical cases). *Russian Medical Journal.* 2018; № 5 (II): 96-103. Russian (Ареева Н.В., Агапова И.А., Амелина Е.Л., Гундобина О.С., Жаркова М.С., Каменец Е.А. и др. Прогрессирующее заболевание печени: дефицит лизосомной кислой липазы (клинические наблюдения) // РМЖ. 2018. № 5 (II). С. 96-103).

Сведения об авторах

Помыткина Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: идея, концепция, написание и оформление статьи, работа с литературными источниками.

ORCID: 0000-0002-2086-483X

Давыдова Александра Яковлевна, врач гастроэнтерологического отделения ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им.С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: курация пациента, работа с литературными источниками, обработка материала, оформление статьи.

ORCID: 0000-0002-1981-2274

Корреспонденцию адресовать:

Помыткина Татьяна Евгеньевна,
650056, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
E-mail: docentpom@mail.ru

Для цитирования:

Помыткина Т. Е. , Давыдова А. Я. Болезни накопления: трудности дифференциальной диагностики.// *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2019. Т. 4, № 2. С. 129-133. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-129-133>.

Статья поступила: 05.05.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Authors

Prof. Tatiana Y. Pomytkina, MD, DSc, Head of the Department of Ambulatory Care, Postgraduate Training and Nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; performed a literature search; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2086-483X

Dr. Alexandra Y. Davydova, MD, Gastroenterologist, Gastroenterology Unit, Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: provided the medical care; performed a literature search; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-1981-2274

Corresponding author:

Prof. Tatiana Y. Pomytkina,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: docentpom@mail.ru

For citation:

Tatiana Y. Pomytkina, Alexandra Y. Davydova. Lysosomal storage diseases: difficulties in differential diagnosis. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019; 4 (2): 129-133. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-129-133>.

Received: 05.05.2019

Accepted: 31.05.2019