

# Новые подходы к диагностике и терапии инфантильной формы дефицита лизосомной кислой липазы: мнение экспертов

Н.В. Агеева<sup>1</sup>, д.м.н. А.В. Дегтярева<sup>2</sup>, д.м.н. С.В. Михайлова<sup>3</sup>,  
к.м.н. Т.М. Первунина<sup>4</sup>, профессор Т.В. Строкова<sup>5</sup>, к.м.н. А.Н. Сурков<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ ПОДКБ им. Н.Ф. Филатова, Пенза

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>4</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>5</sup>ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

<sup>6</sup>ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Диагностика болезней накопления, в том числе дефицита лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ), может быть затруднена из-за неспецифичности клинической картины.

Инфантильная форма ДЛКЛ — это тяжелое, быстропрогрессирующее заболевание у детей первого года жизни, связанное с накоплением в клетках различных органов-мишеней эфиров холестерина и триглицеридов и проявляющееся выраженной гепатоспленомегалией, тяжелым синдромом мальабсорбции и задержкой физического развития. Инфантильная форма ДЛКЛ без патогенетического лечения заканчивается летальным исходом в течение первого года жизни. Своевременная диагностика инфантильной формы ДЛКЛ крайне важна ввиду доступности патогенетической терапии в России.

В ноябре 2018 г. в Москве прошел совет экспертов с участием ведущих российских и международных специалистов, занимающихся орфанными болезнями. Был разработан перечень клинико-лабораторных проявлений, маршрутизация и тактика ведения пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ.

Понимание симптоматики и высокая настороженность врачей в отношении клинико-лабораторных признаков крайне важны для своевременной диагностики орфанных заболеваний. Использование предложенного алгоритма диагностики инфантильной формы ДЛКЛ позволит улучшить выявляемость и исходы этого тяжелого заболевания у детей первого года жизни. При ведении пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ необходимо подбирать соответствующие дозовые режимы заместительной ферментной терапии и нутритивную поддержку.

**Ключевые слова:** болезни накопления, дефицит лизосомной кислой липазы, лечение, себелипаза альфа.

**Для цитирования:** Агеева Н.В., Дегтярева А.В., Михайлова С.В. и др. Новые подходы к диагностике и терапии инфантильной формы дефицита лизосомной кислой липазы: мнение экспертов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3:6–9.

## ABSTRACT

New approaches to the diagnosis and treatment of lysosomal acid lipase deficiency infantile-onset form: experts opinion

N.V. Ageeva<sup>1</sup>, A.V. Degtyareva<sup>2</sup>, S.V. Mikhailova<sup>3</sup>, T.M. Pervunina<sup>4</sup>, T.V. Stroikova<sup>5</sup>, A.N. Surkov<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Penza Regional Children's Clinical Hospital named after N.F. Filatov

<sup>2</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>4</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg

<sup>5</sup>Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

<sup>6</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow

Storage diseases diagnosis, including lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D), may be difficult due to the nonspecific clinical picture. The LAL-D infantile-onset form is a severe, rapidly progressive disease in infants associated with the cholesterol and triglyceride esters accumulation in the various target organs' cells. It is manifested with pronounced hepatosplenomegaly, severe malabsorption syndrome and delayed somatic growth. This LAL-D infantile-onset form is also fatal in infants without pathogenetic treatment. Thus, timely diagnosis of LAL-D infantile-onset form is extremely important, considering the pathogenetic therapy availability in Russia.

In November 2018, the Expert Council with the leading Russian and international specialists participation was held in Moscow. A list of clinical laboratory manifestations, patient routing and patient management tactics with the LAL-D infantile-onset form were developed. Understanding the patient's profile and physicians high awareness in relation to clinical and laboratory signs are extremely important for the timely diagnosis of orphan diseases. The proposed diagnosis algorithm application in LAL-D infantile-onset form will improve the detection and outcomes of this severe disease in infants. In the patient management with the LAL-D infantile-onset form it is necessary to select the appropriate dosage regimens and nutritional supplementation.

**Keywords:** storage diseases, lysosomal acid lipase deficiency, treatment, sebelipase alfa.

**For citation:** Ageeva N.V., Degtyareva A.V., Mikhailova S.V. et al. New approaches to the diagnosis and treatment of lysosomal acid lipase deficiency infantile-onset form: experts opinion. RMJ. Medical Review. 2019;3:6–9.

## ВВЕДЕНИЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) — хроническое системное наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение метаболизма липидов, приводящее к тяжелому поражению различных органов и преждевременной смерти. Причиной ДЛКЛ являются мутации гена *LIPA*, кодирующего синтез лизосомной кислой липазы. Лизосомная кислая липаза — один из ключевых ферментов, участвующих в метаболизме холестерина и триглицеридов. При его дефиците происходит накопление данных субстратов в лизосомах клеток, вызывая их повреждение, а в дальнейшем — нарушение функции целого ряда органов и систем [1–3].

Фенотипически выделяют две формы ДЛКЛ: инфантильную и позднюю. Инфантильная форма ДЛКЛ, ранее известная как болезнь Вольмана, является тяжелым, быстро прогрессирующим заболеванием у детей первого года жизни, требующим неотложной помощи [4]. Инфантильная форма ДЛКЛ манифестирует в первые недели жизни ребенка и при отсутствии патогенетической терапии приводит к смерти в 100% случаев в течение первого года жизни [5]. С 2017 г. в России зарегистрирован препарат себелипаза альфа для проведения заместительной ферментной терапии, назначение которой значительно улучшает прогноз заболевания и качество жизни пациента [6]. Поэтому своевременная диагностика и назначение терапии являются основной задачей ведения пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ.

24 ноября 2018 г. состоялся совет экспертов, посвященный инфантильной форме ДЛКЛ, с участием ведущих отечественных и международных специалистов.

В ходе заседания совета эксперты на основании накопленного мирового и российского опыта дополнили и актуализировали диагностические критерии, определили маршрутизацию и тактику ведения пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ.

## ДИАГНОСТИКА ИНФАНТИЛЬНОЙ ФОРМЫ ДЛКЛ

Инфантильная форма ДЛКЛ характеризуется быстро прогрессирующим течением и мультисистемным поражением органов [5]. Манифестирует заболевание в первые недели жизни [2, 5]. Состояние ребенка прогрессивно ухудшается и без лечения завершается летальным исходом в среднем в возрасте 3–7 мес., несмотря на проведение симптоматической терапии [5]. В настоящее время на территории России зарегистрирован патогенетический препарат себелипаза альфа, который в ходе клинических исследований продемонстрировал увеличение выживаемости детей с инфантильной формой ДЛКЛ с 0 до 79% в течение 12 мес. [6–8].

Таким образом, с учетом доступности жизненно важной терапии своевременная диагностика инфантильной формы ДЛКЛ является исключительно важной для изменения исходов заболевания. Однако низкая осведомленность врачей о клинико-лабораторных проявлениях и исходах ДЛКЛ приводит к поздней диагностике болезни.

На основании анализа российской и международной клинической практики был дополнен перечень клинических симптомов и лабораторных признаков, которые должны помочь заподозрить заболевание:

- дефицит и/или снижение массы тела;
- лихорадка неясного генеза;
- срыгивания, рвота, диарея, стеаторея;
- гепатомегалия/гепатоспленомегалия;
- признаки печеночно-клеточной недостаточности.

В случае обнаружения двух и более указанных выше симптомов необходимо исследовать клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму. Важным является проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости и надпочечников.

Диагностическими критериями болезни являются:

- анемия, тромбоцитопения
- синдром цитолиза ± синдром холестаза;
- повышение уровня ЛДГ;
- повышение уровня ферритина;
- повышение уровня С-реактивного белка;
- повышение уровня холестерина;
- кальцификаты надпочечников по данным визуализирующих методов исследования (УЗИ, КТ, МРТ и т. д.).

Учитывая наследственный характер ДЛКЛ, важно детально оценить семейный анамнез. Случаи младенческой гибели в семье, близкородственные браки позволят заподозрить орфанное заболевание. При выявлении пациентов с ДЛКЛ или гетерозиготных носителей мутаций гена *LIPA* в семье необходимо обследовать родственников первой линии для выявления потенциальных пациентов с ДЛКЛ.

Лихорадка является важным клиническим признаком, позволяющим своевременно заподозрить диагноз инфантильной формы ДЛКЛ. В случае обнаружения у ребенка рецидивирующей необъяснимой субфебрильной лихорадки необходимо включить ДЛКЛ в список дифференциальных диагнозов. В настоящее время патогенез лихорадки при ДЛКЛ до конца не ясен.

Анемия также является частым, но не специфическим признаком ДЛКЛ.

Для ранней диагностики важна оценка синдрома цитолиза (уровней АЛТ и АСТ). Развитие синдрома холестаза свидетельствует о прогрессировании заболевания.

Характерным, но не специфическим лабораторным симптомом болезни является изменение сывороточной концентрации ферритина: у пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ уровень ферритина быстро повышается и при назначении патогенетического лечения приходит к нормальным значениям, являясь важным маркером эффективности терапии.

Для большинства пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ после проведения вакцинации БЦЖ характерно образование пустулы, длительное воспаление и плохая эпителизация ранки, что, по всей вероятности, связано с поражением клеток моноцитарно-макрофагальной системы.

Кальцификация надпочечников выявляется примерно у 79% пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ [5]. В некоторых случаях кальцификация надпочечников не определялась методами визуализации, но при аутопсии были обнаружены отложения кальция в надпочечниках. Таким образом, отсутствие кальцификатов надпочечников по данным УЗИ, КТ или МРТ не исключает диагноза инфантильной формы ДЛКЛ. Кроме того, даже при наличии кальцификатов надпочечников не всегда выявляются клинические признаки надпочечниковой недостаточности.

В связи с недостаточным накоплением патологических субстратов во внутренних органах у детей в раннем неонатальном периоде УЗИ не является информативным.

Диагноз устанавливают на основании совокупности клинико-лабораторных данных и результатов биохимического анализа активности ЛКЛ. Биопсия печени и/или костного мозга для подтверждения диагноза ДЛКЛ не требуется.

Дети с транзиторной лактазной недостаточностью, непереносимостью белков коровьего молока и потерей



**Рис. 1.** Алгоритм диагностики инфантильной формы ДЛКЛ

веса неуточненной этиологии также должны быть обследованы на ДЛКЛ.

В результате заседания совета экспертов был разработан и принят алгоритм ранней диагностики инфантильной формы ДЛКЛ (рис. 1). В случае обнаружения двух и более указанных диагностических критериев ребенок должен быть обследован на ДЛКЛ незамедлительно, особенно при отсутствии признаков поражения нервной системы. Диагностика инфантильной формы ДЛКЛ должна быть проведена в максимально короткие сроки для своевременного назначения доступной в настоящее время в России патогенетической терапии.

«Золотым стандартом» диагностики ДЛКЛ является определение активности фермента лизосомной кислой липазы в сухих пятнах крови.

## Маршрутизация пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ

С учетом быстрого прогрессирования инфантильной формы ДЛКЛ, высокого риска летальных исходов правильная маршрутизация пациентов позволит изменить исход заболевания. Советом экспертов был предложен вариант наблюдения и ведения данной группы больных:

1. Диспансеризация. В течение первого года жизни все дети проходят обязательную диспансеризацию, и наличие у участковых врачей-педиатров краткого алгоритма диагностики с описанием основных симптомов заболевания позволит заподозрить инфантильную форму ДЛКЛ до развития тяжелых повреждений органов. Наличие в анамнезе у матери невынашивания беременности или летальных исходов у детей раннего возраста должно насторожить врача в отношении наследственных болезней обмена.
2. Врачи первичного звена. Знание педиатрами, инфекционистами и гастроэнтерологами клинико-лабораторных проявлений болезни позволит диагностировать инфантильную форму ДЛКЛ на ранних этапах, когда поражение органов не достигло критической стадии и назначение патогенетической терапии позволит сохранить жизнь пациента.
3. Федеральные центры. При подозрении/установлении диагноза инфантильной формы ДЛКЛ необходимо незамедлительно обратиться в указанные ниже федеральные центры для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациентов. Крайне важно максимально быстро установить

диагноз и обратиться в федеральный центр для определения тактики ведения пациента и назначения ферментной заместительной терапии (ФЗТ) и диетотерапии. Список федеральных центров, где имеется опыт ведения пациентов с ДЛКЛ, представлен ниже:

- Клиника ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»;
- ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России;
- Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

4. Пациенты наблюдаются и получают терапию в областных центрах по месту жительства.

## Ведение пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ

Наличие доступной патогенетической терапии значительно изменило исходы инфантильной формы ДЛКЛ. ФЗТ должна быть начата незамедлительно после установления диагноза.

Междисциплинарный подход к ведению пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ с участием неонатологов или педиатров отделения раннего возраста, гастроэнтерологов, генетиков и диетологов следует считать единственно правильным.

Необходимо сразу обеспечить центральный венозный доступ при госпитализации пациента.

## Ферментная заместительная терапия

ФЗТ [9] должна быть начата незамедлительно после подтверждения диагноза ДЛКЛ. Для пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ в инструкции к применению себелипазы альфа указана стартовая доза 1 мг/кг 1 р./нед. с возможностью ее увеличения до 3 мг/кг 1 р./нед. при отсутствии клинического ответа [9]. Однако мировой опыт ведения данной группы пациентов показывает, что стартовой должна считаться доза 3 мг/кг 1 р./нед. Именно такая доза позволяет быстро купировать тяжелые осложнения заболевания. В случае недостаточного клинического ответа доза может быть увеличена до 5 мг/кг 1 р./нед. Показанием для повышения дозы себелипазы альфа являются:

- недостаточная динамика показателей физического развития (особенно окружности средней трети плеча);
- повышение биохимических маркеров (ЛДГ, ферритин, С-реактивный белок);
- стойкая или нарастающая органомегалия;
- увеличение частоты интеркуррентных инфекций;
- прогрессирование других симптомов (например, со стороны ЖКТ).

Следует помнить, что диетотерапия является важной частью лечения инфантильной формы ДЛКЛ наравне с ФЗТ, что требует регулярного анализа показателей фактического питания и сопоставления с клинико-лабораторными показателями. Перед увеличением дозы до 5 мг/кг



необходимо убедиться, что ребенок получает адекватную нутритивную поддержку.

Специфические мутации при инфантильной форме ДЛКЛ приводят к выраженному дефициту лизосомной кислой липазы, поэтому изменение дозового режима себелипазы альфа (снижение частоты введения/дозы) невозможно, несмотря на положительную динамику болезни на фоне ФЗТ. Попытки изменить режим введения с 1 р./нед. на 1 р./2 нед. в ходе клинических исследований себелипазы альфа привели к регрессу клинических проявлений, что требовало возвращения исходного режима введения препарата [8].

ФЗТ должна проводиться непрерывно и пожизненно. Любой перерыв в терапии угрожает жизни пациента.

## Симптоматическая терапия ДЛКЛ

### Нутритивная поддержка

Нутритивная поддержка пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ играет важную роль в ведении пациентов в комплексе с ФЗТ [9]. Поэтому участие диетолога в ведении таких пациентов необходимо для разработки индивидуальной программы питания. Для пациентов этой группы характерно нарушение всасывания в кишечнике из-за накопления липидов в его стенке [2], что диктует необходимость назначения парентерального питания.

Сразу после установления диагноза ДЛКЛ необходимо прекратить энтеральное питание (включая грудное вскармливание или молочные смеси), перевести пациента на полное парентеральное питание (ППП) с постепенным введением и расширением энтерального питания, начиная с модульного питания (МП). Основным принципом составления рациона для пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ является резкое ограничение липидного компонента и индивидуальный подход к ведению каждого пациента в зависимости от тяжести его состояния. Калорийность питания формируется за счет белков и глюкозы. Липидный компонент (преимущественно среднецепочечные триглицериды) вводят при стабилизации состояния под контролем клинико-лабораторных показателей.

При нормализации состояния и положительной динамике физического развития, оцениваемой в первую очередь по окружности средней трети плеча, можно постепенно осуществить переход пациента с ППП на энтеральное МП со значительным ограничением длинноцепочечных триглицеридов. Липиды включают в виде незаменимых жирных кислот и среднецепочечных триглицеридов, они составляют не более 10% суточного калоража. В большинстве случаев дети в течение длительного времени получают МП, поэтому при необходимости следует рассмотреть возможность наложения гастростомы.

В дальнейшем перевод ребенка с МП на регулярное низкожировое питание должен осуществляться постепенно — изменение не более 10–20% от общего объема питания в неделю. Добавление в схему питания длинноцепочечных триглицеридов не должно превышать 10% от их исходного объема в месяц.

В связи с ограничением жиров в питании необходимо проводить регулярный мониторинг уровня жирорастворимых витаминов и дополнительно назначать их.

### Купирование анемии

Анемия у пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ трудно поддается коррекции пероральными препаратами железа из-за выраженного синдрома мальабсорб-

ции. В случае тяжелой анемии необходимо отдавать предпочтение парентеральным препаратам железа [9].

### Другие методы лечения

Трансплантация печени может быть рекомендована только в случае терминального поражения органа в качестве паллиативной меры, но не для лечения ДЛКЛ, поскольку данная операция не оказывает влияния на системное течение заболевания.

Трансплантация костного мозга (ТКМ) у пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ без ФЗТ имела неблагоприятные исходы. В настоящий момент информации о долгосрочных результатах данного терапевтического подхода недостаточно. В связи с этим ТКМ не рекомендуется для рутинной терапии ДЛКЛ [5–7].

## Мониторинг состояния пациента с инфантильной формой ДЛКЛ

Все пациенты с установленным диагнозом ДЛКЛ должны быть включены в регистр ДЛКЛ [9].

Частота мониторинга состояния пациента:

- ежедневная клиническая оценка состояния больного во время стационарного лечения;
- еженедельная клиническая оценка состояния больного в течение первых 24 мес. терапии;
- регулярная клинико-лабораторная оценка 1–3 р./мес. в зависимости от индивидуального состояния пациента после первых 24 мес. терапии и далее.

На каждом этапе мониторинга необходимо отслеживать следующие показатели:

- 1) массо-ростовые показатели;
- 2) окружность средней трети плеча;
- 3) когнитивные функции (для понимания долгосрочных исходов);
- 4) клинический анализ крови;
- 5) биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, билирубин, общий белок, липидный профиль согласно графику наблюдения; С-реактивный белок, ЛДГ, ферритин на этапе стационарного лечения);
- 6) УЗИ органов брюшной полости (еженедельно в стационаре, ежемесячно по месту жительства в первые 24 мес. лечения).

Следует помнить, что из-за выраженной гепато- и сплено-мегалии масса тела может не отражать реальную динамику физического развития. Окружность средней трети плеча является наиболее оптимальным показателем, отражающим динамику состояния пациента [10, 11].

## Заключение

Знание симптоматики и высокая настороженность врачей в отношении клинико-лабораторных признаков крайне важны для своевременной диагностики орфанных заболеваний. Использование предложенного алгоритма диагностики инфантильной формы ДЛКЛ позволит улучшить выявляемость и исходы этого тяжелого заболевания у детей первого года жизни.

При ведении пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ необходим индивидуальный подход к определению дозы ферментной заместительной терапии и тактике нутритивной поддержки.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>