Меджитова Зарина Эскендеровна [1], Кривенцов Максим Андреевич [2]

1 ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь)

2 ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь), кафедра патологической анатомии с секционным курсом, доцент, д.м.н.

Эл. почта: zara96_96@mail.ru

Аннотация. Дефицит лизосомной кислой липазы — достаточно редкая форма ферментопатии. При рассмотрении вопроса дефицита лизосомной кислой липазы уделяется внимание изучению этиопатогенеза двух фенотипических форм проявления дефицита фермента: болезнь Вольмана и болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ). Два заболевания рассматриваются, как две формы одной патологии. В данной статье описаны основные клинические характеристики как быстро прогрессирующей формы, так и медленно развивающейся болезни накопления эфиров холестерина, указаны ключевые этапы дифференциально-диагностического поиска.

Ключевые слова: болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина, лизосомная кислая липаза

Дефицит лизосомной кислой липазы

Болезнь накопления эфиров холестерина – это наследующаяся по аутосомно-рецессивному типу лизосомальная болезнь накопления, вызываемая мутациями в гене, отвечающем за кислую лизосомальную липазу (LIPA), которые значительно сокращают активность кислой лизосомальной липазы (LAL или гидролаза эфира холестерина (ЭХ)) [4]. Недостаточная активность LAL приводит к прогрессирующему лизосомальному накоплению эфиров холестерина и в меньшей степени – к накоплению триглицеридов, главным образом, в гепатоцитах, надпочечниках, кишечнике и клетках макрофагально-моноцитарной системы по всему организму. Вовлечение тканей тесно коррелирует с их относительным участием в рецептор-опосредованном эндоцитозе, а также в распаде липопротеинов в лизосомах [6].Клинически дефицит LAL приводит к двум основным фенотипам: болезнь Вольмана (БВ), начинающаяся в младенческом возрасте и болезнь накопления эфиров холестерина (CESD), начинающаяся в более позднем возрасте[10].

Болезнь Вольмана – это редкий фульминантный подтип заболевания, начало которого приходится на период новорожденности, при котором LAL отсутствует или активность фермента составляет менее 1 % от нормальной активности LAL. Это ведет к массивному лизосомальному накоплению эфиров холестерина и триглицеридов, преимущественно в печени, селезенке, надпочечниках, костном мозге, лимфатических узлах и в макрофагах по всему организму, особенно в ворсинках кишечника. У младенцев, страдающих этим заболеванием, к двух- или четырехмесячному возрасту появляется рвота, понос и массивная гепатомегалия. У 50 % пациентов имеется кальцификация надпочечников. Трудности вскармливания и синдром мальабсорбции ведут к истощению, задержке развития,

кахексии, которые вместе с тяжелым заболеванием печени приводят пациента к смерти в период от 3 до 12 месяцев жизни[8].

В отличие от болезни Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина (CESD) – это часто нераспознанный, проявляющийся в более позднем возрасте подтип заболевания, которое появляется в младенческом, детском или взрослом возрасте, в зависимости от остаточной активности LAL in vitro, которая, как правило, находится в диапазоне от 1 % до ~12 % от нормальной активности LAL. Прогрессирующее накопление эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах ведет к развитию характерных патологических преобразований в печени, повышению активности сывороточных трансаминаз и повышению в сыворотке крови уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов при нормальном или низком уровне холестерина липопротеинов высокой плотности (гиперлипопротеинемия IIb типа)[2]. Преждевременная смерть наступает вследствие печеночной недостаточности и/или ускоренного развития атеросклероза, вторичного хронической гиперлипидемии. Повышенное содержание холестерина липопротеинов низкой плотности вызывает ускоренное развитие атеросклероза; имеются сообщения о пациентах с CESD с ранним атеросклерозом, ишемией, инсультами[7,9].

Имеется определенный диапазон клинических проявлений CESD. При этом, у некоторых пациентов диагноз поставлен в детстве, тогда как у других заболевание остается недиагностированным до взрослого возраста. У пациентов с тяжелым поражением клиническая картина может развернуться в младенческом возрасте в виде проявлений, напоминающих болезнь Вольмана, таких как понос, задержка развития, рвота, вздутие живота и даже кальцификация надпочечников, но такие пациенты могут дожить до детского или до взрослого возраста. У пациентов, как правило, имеется гепатомегалия и нарушение функции печени или дислипопротеинемия IIb типа. Как правило, при наличии гепатомегалии проводят биопсию печени, при этом макроскопически печень яркого желто-оранжевого цвета, гистологическая картина характеризуется наличием увеличенных гепатоцитов, заполненных липидами, и клеток Купфера; также характерным является микровезикулярный стеатоз. Диагноз, поставленный на основании биопсии печени, может быть неправильно классифицирован как неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH) или криптогенное заболевание печени. Прогрессирующее отложение липидов ведет к развитию фиброза, микронодулярного цирроза и в конечном счете – печеночной недостаточности. Повышение сывороточных трансаминаз, аланинаминотрансферазы (АлАТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АсАТ), и гепатомегалия являются ранними признаками нарушения функции печени[6,11].

Дефект фермента LAL приводит к снижению гидролиза эфиров холестерина и триглицеридов и к их массивному депонированию, особенно в лизосомах клеток Купфера и гепатоцитов, а также в других клетках макрофагально-моноцитарной системы. Такие метаболические нарушения ведут к повышению общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в сыворотке крови, и к снижению холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови, т.е. к диагнозу дислипидемия IIb типа. Повышенное содержание холестерина липопротеинов низкой плотности вызывает ускоренное развитие атеросклероза; имеются сообщения о пациентах с CESD с ранним атеросклерозом, ишемией, инсультами и операциями коронарного шунтирования.

До настоящего времени были идентифицированы более 40 мутаций гена LIPA, вызывающего CESD и болезнь Вольмана . Наиболее быстрое прогрессирование LAL-D наблюдается у детей грудного возраста, у которых развивается тяжелый синдром мальабсорбции и отставание в росте. Эти факторы являются ключевыми в преждевременной смертности пациентов данной группы.У детей грудного возраста с LAL-D наблюдается раннее и тяжелое начало симптомов. LAL-D у детей грудного возраста быстро заканчивается летальным исходом на протяжении 12 месяцев после рождения, в частности, у детей, которым не проводили трансплантацию стволовых клеток или печени. 100% (10/10) пациентов, получивших ТГСК, скончались в возрасте до 4 лет. 70% (7/10) пациентов скончались в возрасте до 9 месяцев[1,7].

Наиболее частыми внепеченочными проявлениями являются частый понос, боль в животе и эпигастральной области, рвота, анемия, синдром мальабсорбции, холестаз, стеатоз, задержка роста, нарушение функции желчного пузыря и сердечнососудистые заболевания. У пациентов с микронодулярным циррозом имелась портальная гипертензия, асцит, кахексия, варикозно расширенные вены пищевода, желудочно-кишечное кровотечение и другие осложнения, вторичные печеночной недостаточности, которая приводила к коме, смерти или трансплантации печени. Сердечнососудистые проявления включали в себя, главным образом, ишемическую болезнь сердца, аневризму и инсульт[5].

Диагноз ДЛКЛ может быть точно поставлен путем использования анализа крови, в котором оценивается активность фермента ЛКЛ с использованием периферических лейкоцитов или сухой капли крови. Биопсия печени не рассматривается в качестве диагностического метода, однако может помочь в формировании подозрений на ДЛКЛ. При проведении биопсии печени микровезикулярный стеатоз может быть ошибочно интерпретирован как неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) или криптогенное заболевание печени[4]. На биопсийном образце при большом увеличении наблюдается диффузный микровезикулярный стеатоз, наряду с наличием загруженных цероидом макрофагов серого цвета. Микровезикулярный стеатоз захватывающему гепатоциты, клетки Купфера и, который прогрессирует с последующим развитием фиброза и в конечном итоге – микронодулярного цирроза , жировой дистрофии печени. Микровезикулярный стеатоз характеризуется увеличенными гепатоцитами с пенистой цитоплазмой. В постановке гистологического диагноза CESD помощь оказывает окрашивание с использованием иммунных маркеров на катепсин D – лизосомального белка, определение которого регулярно проводят многие клинические лаборатории. Обнаружено, что окрашивание с использованием иммунных маркеров на LAMP1, LAMP2 и LIMP2, или с лизосомальным просветным белком (катепсином D), легко идентифицирует накопление липидов как лизосомальное, упрощая диагностику CESD и устраняя необходимость ультраструктурной демонстрации лизосомального отложения липидов[3,8].

Заключение. Очень важна необходимость в повышении настороженности в отношении данного заболевания, которая носит первостепенную значимость. Несколько лет назад у пациентов с ДЛКЛ появилась надежда не только на выживание, но и здоровую полноценную жизнь. Доступность не инвазивных методов диагностики активности фермента LAL и молекулярных анализов гена LIPA может помочь избежать проведения биопсии печени для подтверждения диагноза CESD. Ежегодные лабораторные обследования должны включать в себя функциональные печеночные, развернутый анализ крови, анализ хитотриозидазы

(макрофагальный воспалительный маркер), повышающийся при CESD, а также липидный профиль для оценки дислипидемии. Летальность исхода в связи с печеночной недостаточностью, вовлечение в патологический процесс других органов, даже у пациентов, которым была проведена трансплантация, приводит к значительному бремени заболевания и преждевременной гибели некоторых пациентов.

Ссылки на источники

1. 1.Пейджен К. Генетическая регуляция лизосомных ферментов. // Лизосомы и лизосомные болезни накопления. /Под ред. Дж. В. Каллахана, Дж. Ф. Лоудена. М.: Медицина, 1984. - с. 17-32.
2. Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, et al. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. J Hepatol. 2013;58(6):1230-1243.
3. 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.
4. Марри Р. Биохимия человека/ Марри Р., Греннер Д., Майес П., Родуэлл В, т. 1. М., 1993 – с. 45-68.
5. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, et al. Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency—a longitudinal assessment of 48 children and adults [published online August 6, 2015]. J Pediatr Gastroenterol Nutr.
6. Santillán-Hernández Y, Almanza-Miranda E, Xin W et al. Novel LIPA mutations in Mexican siblings with lysosomal acid lipase deficiency. World J Gastroenterol, 2015, January 21, 21(3): 1001-1008
7. Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Robert J, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. Journal of Hepatology, 2013, 58: 1230-1243
8. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. J Pediatr Gastroenterol Nutr., 2015 Dec, 61(6): 619-25
9. Balwani M, Breen C, Enns GM et al. Clinical Effect and Safety Profile of Recombinant Human Lysosomal Acid Lipase in Patients with Cholesteryl Ester Storage Disease. Hepatology, 2013 September, 58(3): 950-957
10. Burton BK, Balwani M, Feillet F et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. N Engl J Med., 2015 Sep 10, 373(11): 1010-20
11. Valayannopoulos V, Malinova V, Honzík 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 November, 61(5): 1135-1142.