

Современный подход к диагностике и ведению пациентов с дефицитом лизосомной кислой липазы

12 декабря 2015 г. в Москве состоялся первый Экспертный совет, посвященный современному подходу к диагностике и ведению пациентов с дефицитом лизосомной кислой липазы.

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) — редкое наследственное заболевание, представляющее болезнь накопления с генетическим дефектом гена *LIPA* и приводящее к заметному снижению или потере активности фермента лизосомной кислой липазы. Такой дефицит характеризуется отсутствием расщепления эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах, нарушением функции внутренних органов, в большей степени в печени и селезенке, а также дислипидемией.

Важность мультидисциплинарного подхода к редкому заболеванию была продемонстрирована составом участников Экспертного совета: на заседании выступили 17 ведущих экспертов страны в области гастроэнтерологии, гепатологии, педиатрии, генетики и неонатологии. Совет проходил под председательством директора клиники им. В.Х. Василенко академика РАН В.Т. Ивашкина, директора НИИ педиатрии НЦЗД члена-корреспондента РАН Л.С. Намазовой-Барановой, директора ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» профессора С.И. Куцева.

В России уже имеется опыт диагностики и ведения нескольких пациентов с ДЛКЛ, в рамках клинических исследований некоторые из них получают патогенетическую ферментозаместительную терапию. Но в связи с низкой осведомленностью медицинского сообщества о заболевании зачастую диагноз устанавливается несвоевременно, многие больные остаются без должного внимания, что приводит к печальным последствиям, в частности направлению ребенка на трансплантацию печени или летальному исходу в младенческом возрасте при тяжелых формах заболевания (болезни Вольмана).

Обменявшись накопленным опытом ведения пациентов с ДЛКЛ, эксперты обсудили важные положения по его диагностике, были рекомендованы меры по повышению осведомленности врачей о данном заболевании, принято решение разработать клинические рекомендации по ДЛКЛ, а также рассмотреть возможность включения ДЛКЛ в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний.

Работа Экспертного совета завершилась принятием резолюции.

РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА ПО ИТОГАМ ЗАСЕДАНИЯ 12 ДЕКАБРЯ 2015 г., МОСКВА «Современный подход к диагностике и ведению пациентов с редким наследственным заболеванием — дефицитом лизосомной кислой липазы»

Цель

Выработать единый подход к диагностике и тактике ведения пациентов с дефицитом лизосомной кислой липазы.

Вопросы к обсуждению

1. Международная терминология и классификация заболевания.
2. Современные методы диагностики ДЛКЛ, программы скрининга, дифференциальный диагноз.
3. Возможности терапии и тактика ведения пациентов.

Международная терминология и классификация заболевания

Дефицит лизосомной кислой липазы — редкое хроническое прогрессирующее жизнеугрожающее аутосомно-рецессивное заболевание лизосомного накопления, вызванное мутациями гена *LIPA*, в результате которых происходит значительное снижение или потеря ферментативной активности лизосомной кислой липазы (ЛКЛ), что приводит к хроническому накоплению сложных эфиров холестерина и триглицеридов в печени, селезенке, стенках кровеносных сосудов и других тканях.

Впервые описанные как отдельные заболевания болезнь Вольмана (в 1956 г.) и болезнь накопления эфиров холестерина (в 1963 г.) в настоящее время рассматриваются как клинические формы ДЛКЛ, поскольку имеют общие этиологию и патогенез. Возраст начала заболевания и темпы его прогрессирования в значительной степени варьируемы и могут быть связаны с природой лежащих в основе мутаций. При ранней форме ДЛКЛ (болезнь Вольмана) наблюдается быстро прогрессирующее течение, с развитием симптомов в первые недели жизни: гепатоспленомегалия, стеаторея, увеличение размеров живота, тяжелый синдром мальабсорбции с развитием истощения, а также кальцификация надпочечников. Такие пациенты без лечения редко доживают до возраста, превышающего 6 мес. При поздней форме ДЛКЛ (болезнь накопления эфиров холестерина) у детей и взрослых наблюдается сочетание дислипидемии, гепатомегалии, повышения уровня трансаминаз и микровезикулярного стеатоза. У большей части пациентов происходит повреждение печени с исходом в фиброз, цирроз и печеночную недостаточность. При вовлечении селезенки могут наблюдаться признаки гиперспленизма и спленомегалия. Частыми изменениями являются повышение уровней общего холестерина, триглицеридов, холестерина на липопротеинов низкой плотности и снижение уровней холестерина липопротеинов высокой плотности. Начиная с детского возраста, могут проявляться нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленные ранним атеросклерозом.

Точное значение распространенности ДЛКЛ неизвестно и варьируемо в связи с факторами этнической принадлежности и географического расположения, а также возможностью диагностических ошибок. Так, по све-

днем зарубежных источников распространенность колеблется от 1:40 000 до 1:300 000, в России предполагаемая распространенность заболевания достигает 1:100 000. В связи с этим ДЛКЛ является редким (орфанным) заболеванием. Обе формы дефицита лизосомной кислой липазы (болезнь Вольмана и болезнь накопления эфиров холестерина) входят в Перечень редких (орфанных) болезней МЗ РФ (код по МКБ-10 E75.5).

ДЛКЛ обусловлен мутациями гена *LIPA*, которых к настоящему времени обнаружено более 40, связанных с нарушением функции фермента. Поскольку ДЛКЛ представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, то пораженные лица являются, как правило, либо гомозиготами, либо компаунд-гетерозиготами по мутациям гена *LIPA*, хотя у некоторых пациентов могут иметь место мутации, не выявляемые стандартными методами ДНК-анализа. Наиболее серьезные повреждения, такие как нонсенс-мутации, перестройки гена, мутации со сдвигом рамки считывания, как правило, выявляют при тяжелой форме заболевания — болезни Вольмана.

Современные методы диагностики ДЛКЛ, программы скрининга, дифференциальный диагноз

Диагноз ДЛКЛ может быть заподозрен при наличии сочетания изменений со стороны печени (гепатомегалия, повышение активности трансаминаз, признаки стеатоза) и нарушения липидного профиля. Сложность своевременной диагностики заключается в отсутствии или немногочисленности жалоб пациента, несмотря на прогрессирование патологического процесса в печени. Во многих случаях ДЛКЛ представляет случайную находку, например при обнаружении изменений в биохимическом анализе крови или при ультразвуковом исследовании печени.

Диагноз ДЛКЛ подтверждается на основании обнаружения дефицита активности ЛКЛ, которая оценивается биохимически — путем определения активности фермента в культуре фибробластов, лейкоцитов периферической крови. Одним из наиболее достоверных методов считается измерение активности ЛКЛ в сухих пятнах высушенной крови на специальных диагностических фильтрах. Анализ крови на ЛКЛ может выступать в качестве мощного инструмента в программах скрининга и крупных популяционных исследованиях ДЛКЛ, он также может быть адаптирован для скрининга новорожденных. ДНК-диагностика для обнаружения мутации гена *LIPA* является дополнительным методом исследования. Хотя большинство пораженных пациентов являются гомозиготами или компаунд-гетерозиготами в отношении мутаций гена *LIPA*, у некоторых из них могут иметь место интронные мутации, не выявляемые при проведении стандартного генетического скрининга.

Дифференциальный диагноз проводят с заболеваниями печени, нарушениями липидного обмена и другими редкими болезнями накопления. У пациентов с гепатомегалией и постоянно повышенным уровнем трансаминаз в сыворотке крови неверные диагнозы могут включать неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит или криптогенное заболевание печени, либо диагноз вообще может быть не поставлен. Для исключения более частых заболеваний, таких как вирусный гепатит и аутоиммунное поражение печени, необходимо осуществить полную оценку вирусного и иммуноло-

гического профиля. На основании нарушения липидного профиля может быть поставлен неверный диагноз семейной гиперхолестеринемии, семейного дефекта апопротеина В и полигенной гиперхолестеринемии. Среди редких болезней накопления дифференциальный диагноз может проводиться с тирозинемией 1-го типа, галактоземией, болезнью Ниманна–Пика, болезнью Гоше, болезнью Коновалова–Вильсона, дефектами β-окисления жирных кислот.

Возможности терапии и тактика ведения пациентов

На сегодняшний день единственным патогенетическим лечением дефицита лизосомной кислой липазы является ферментозаместительная терапия себелипазой альфа — рекомбинантной человеческой лизосомной кислой липазой, при использовании которой в международных клинических исследованиях была продемонстрирована достаточная эффективность на фоне относительной безопасности. Препарат себелипаза альфа зарегистрирован в Европе и США. В РФ ожидаемая регистрация орфанного препарата является крайне важной, поскольку российские пациенты нуждаются в жизнеспасующей терапии.

С учетом вышеизложенного, Эксперты считают необходимым рекомендовать следующие меры, направленные на улучшение качества медицинской помощи больным с ДЛКЛ в Российской Федерации, снижение показателей смертности и инвалидизации, улучшение качества жизни данных пациентов:

1. Для повышения осведомленности врачей различных специальностей и своевременной диагностики ДЛКЛ необходимо разработать образовательную программу для врачей по теме «Редкие метаболические нарушения в дифференциальном диагнозе заболеваний печени», а также включить раздел по ДЛКЛ в темы по заболеваниям печени программ непрерывного медицинского образования врачей.
2. Рекомендовать главным специалистам по профилям гастроэнтерология, педиатрия, неонатология, генетика, неврология, кардиология внести в стандарты диагностики и оказания медицинской помощи определение активности лизосомной кислой липазы пациентам с заболеваниями, сопровождающимися гепатомегалией, гепатоспленомегалией, повышением трансаминаз и изменениями липидного спектра, особенно при криптогенных состояниях печени. Также подготовить информационные письма о мерах своевременной диагностики ДЛКЛ врачам этих специальностей.
3. Учитывая потенциальный рост выявляемости ДЛКЛ в РФ, необходим систематизированный подход к ведению таких пациентов. С этой целью разработать клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи больным с ДЛКЛ отдельно для детей и взрослых. Особую ценность будет иметь междисциплинарный подход к подготовке рекомендаций (совместно с генетиками, педиатрами, гепатологами, неонатологами, неврологами, кардиологами) и привлечение профессиональных научных обществ и ассоциаций.
4. С целью своевременной диагностики ранней формы ДЛКЛ и снижения младенческой смертности по этой причине, а также учитывая доступность проведения

теста на активность фермента, разработать программу селективного скрининга в группах риска у младенцев с гепатоспленомегалией, стеатореей, увеличением размеров живота, синдромом мальабсорбции с развитием истощения.

5. По жизненным показаниям у пациентов с клиническими и лабораторными проявлениями ДЛКЛ с целью снижения смертности и предотвращения развития тяжелых осложнений своевременно должна быть рассмотрена возможность проведения им ферментозаместительной терапии препаратом себелипаза альфа в рамках существующих программ раннего доступа к препарату.
6. Обеспечить преемственность ведения пациентов с ДЛКЛ от неонатальной, детской во взрослую сеть медицинской помощи, для чего проводить совместные мероприятия детских и взрослых гастроэнтерологов, гепатологов, генетиков на регулярной основе, в том числе расширенных консилиумов с обсуждением клинических случаев.
7. Основываясь на современных данных о тяжести заболевания и высоком риске развития необратимых и жизнеугрожающих состояний, рассмотреть возможность включить заболевание ДЛКЛ в «Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидизации» при ближайшем пересмотре.
8. Для обеспечения координационной, методической и образовательной деятельности в области диагностики, дифференциальной диагностики и лечения ДЛКЛ предлагается рассмотреть возможность создания и регулярной работы уполномоченного Экспертного совета.

Резолюция, принятая участниками Совета экспертов, будет опубликована в журналах, на сайтах по соответствующим терапевтическим областям и направлена в региональные органы здравоохранения и профильным специалистам.

Участники Экспертного совета

Председатели:

Ивашкин Владимир Трофимович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директор клиники им. В.Х. Василенко при ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, главный гастроэнтеролог Минздрава России

Куцев Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», главный специалист по медицинской генетике Минздрава России

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора НЦЗД по научной работе — директор НИИ педиатрии Центра, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующая кафедрой факультетской

педиатрии №1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный детский аллерголог-иммунолог Минздрава России

Чумакова Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России

Эксперты:

Гундобина Ольга Станиславовна, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, руководитель отделения диагностики и восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России

Дягтерёва Анна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Жаркова Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, заведующая отделением гепатологии клиники им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Захарова Екатерина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии РМАПО МЗ РФ, заслуженный врач РФ, главный педиатр Центрального федерального округа РФ

Зубков Виктор Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Маевская Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИО Инновационной терапии НОК центра ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, вице-президент Российского общества по изучению печени

Михайлова Светлана Витальевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением медицинской генетики Российской детской клинической больницы

Пальгова Людмила Константиновна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Полякова Светлана Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИИ неотложной детской хирургии и травматологии

Рогозина Наталья Васильевна, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, сотрудник отдел вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГБУ «НИИДИ» ФМБА

Строкова Татьяна Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой диетологии и нутрициологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Клиники ФГБНУ «НИИ питания», профессор кафедры диетологии РМАПО