https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2602

И.В. Анисимова[1], М.Б. Албегова[2], М.Э. Багаева[3], Г.В. Байдакова[1], А.А. Баранов[4, 5], Н.Д. Вашакмадзе[4, 6], Е.А. Вишнева[4, 6], О.С. Гундобина[4], А.В. Дегтярева[2, 5], М.В. Ежов[7], М.С. Жаркова[5], Н.В. Журкова[4], Е.Ю. Захарова[1], В.Т. Ивашкин[5], Е.А. Каменец[1], С.И. Куцев[1], А.Е. Лаврова[8], И.А. Матинян[3], С.В. Михайлова[9], Л.С. Намазова-Баранова[4, 6], И.Е. Пашкова[10], Е.Е. Петряйкина[6, 9, 11], Т.М. Первунина[12], Н.Л. Печатникова[13], Н.С. Погосян[14], С.А. Репина[1], Л.Р. Селимзянова[4, 5, 6], Т.А. Скворцова[13], Т.В. Строкова[3], Д.М. Субботин[1], А.Н. Сурков[4, 6], Е.Л. Туманова[6], Е.Г. Цимбалова[9]

[1] МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация
[2] НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация
[3] ФИЦ питания и биотехнологии, Москва, Российская Федерация
[4] НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация
[5] Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация
[6] РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
[7] НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК», Москва, Российская Федерация
[8] ПИМУ, Нижний Новгород, Российская Федерация
[9] РДКБ, Москва, Российская Федерация
[10] НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова, Москва, Российская Федерация
[11] РУДН, Москва, Российская Федерация
[12] НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[13] Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва, Российская Федерация
[14] Всероссийское общество орфанных заболеваний, Москва, Российская Федерация

Клинические рекомендации по ведению детей с дефицитом лизосомной кислой липазы

Автор, ответственный за переписку:
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», президент Союза педиатров России
Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, **тел.:** +7 (499) 400-47-33, **e-mail:** lsnamazova@yandex.ru

Дефицит лизосомной кислой липазы — редкая наследственная ферментопатия. В статье представлены эпидемиологические данные и особенности этиопатогенеза двух фенотипических форм дефицита лизосомной кислой липазы — болезни Вольмана и болезни накопления эфиров холестерина. Подробно описаны клинические характеристики быстропрогрессирующей формы и медленно развивающейся болезни накопления эфиров холестерина. Особое внимание уделено ключевым вопросам дифференциально-диагностического поиска, приведены рекомендации по лечению, основанные на принципах доказательной медицины.

Ключевые слова: *дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина, диагностика, лечение, ферментозаместительная терапия, дети*

Для цитирования: Анисимова И.В., Албегова М.Б., Багаева М.Э., Байдакова Г.В., Баранов А.А., Вашакмадзе Н.Д., Вишнева Е.А., Гундобина О.С., Дегтярева А.В., Ежов М.В., Жаркова М.С., Журкова Н.В., Захарова Е.Ю., Ивашкин В.Т., Каменец Е.А., Куцев С.И., Лаврова А.Е., Матинян И.А., Михайлова С.В., Намазова-Баранова Л.С., Пашкова И.Е., Петряйкина Е.Е., Первунина Т.М., Печатникова Н.Л., Погосян Н.С., Репина С.А., Селимзянова Л.Р., Скворцова Т.А., Строкова Т.В., Субботин Д.М., Сурков А.Н., Туманова Е.Л., Цимбалова Е.Г. Клинические рекомендации по ведению детей с дефицитом лизосомной кислой липазы. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(4):337–354. doi: https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2602

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) — прогрессирующее наследственное заболевание, в основе которого лежит дефект гена *LIPA*, кодирующего фермент лизосомная кислая липаза (ЛКЛ), приводящий к накоплению эфиров холестерина и триглицеридов в органах и тканях [1–3].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ДЛКЛ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание связано с мутациями гена *LIPA*, который картирован на 10-й хромосоме (*10q23.31*). В международной базе данных по мутациям человека описано около 100 мутаций в гене *LIPA*, приводящих к нарушению функции фермента. При ДЛКЛ нонсенс-мутации, крупные перестройки гена, мутации со сдвигом рамки считывания в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии, как правило, выявляют при тяжелых формах заболевания [1, 3, 4]. Наиболее распространенный патогенный аллель — синонимичная замена, нарушающая сайт сплайсинга в экзоне 8 *c.894G>A* (*E8SJM-1G>A*), — является причиной заболевания в более чем полови-

не опубликованных случаев. Наличие данного варианта в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии сохраняет 3–5% остаточной активности ЛКЛ [1–3].

В норме попавшие в лизосому путем рецептор-опосредованного эндоцитоза нейтральные жиры (эфиры холестерина и в меньшей степени триглицериды) под воздействием ЛКЛ расщепляются до свободного холестерина и жирных кислот. Эти липиды и их окисленные производные вступают во взаимодействие с факторами транскрипции (стериновым регуляторным элементом связывания белков; СРЭСБ), которые непосредственно модулируют экспрессию генов, вовлеченных в синтез и захват холестерина, а также липогенез. При отсутствии или снижении активности ЛКЛ эфиры холестерина, триглицериды не распадаются и накапливаются в лизосомах. Соответствующий недостаток свободного холестерина в клетке приводит к СРЭСБ-опосредованной стимуляции эндогенного синтеза холестерина гидроксиметилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазой и эндоцитоза посредством рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Параллельно с этим увеличивается синтез аполипопротеина В (апоВ) и значительно повышается образование холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Увеличение экспрессии ГМГ-КоА редуктазы является первичным результатом СРЭСБ-2-опосредованного внутриклеточного уменьшения холестерина, приводя к увеличению уровня свободного холестерина [1, 2].

Таким образом, накопление эфиров холестерина и триглицеридов в органах и тканях сопровождается дислипидемией: в сыворотке крови определяется повышенный уровень холестерина, ЛПНП, уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) соответствует норме или снижен. У части пациентов регистрируется гипертриглицеридемия.

При наиболее тяжелой, младенческой форме ДЛКЛ — болезни Вольмана (БВ) активность фермента составляет менее 1% от нормы, что приводит к быстрому массивному накоплению эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах многих органов и тканей, в первую очередь в печени, селезенке, надпочечниках, ворсинах кишечника, костном мозге, лимфатических узлах, в макрофагах

Inga V. Anisimova[1], Marina B. Albegova[2], Madlena E. Bagaeva[3], Galina V. Baidakova[1], Aleksandr A. Baranov[4, 5], Nato D. Vashakmadze[4, 6], Elena A. Vishneva[4, 6], Olga S. Gundobina[4], Anna V. Degtiareva[2, 5], Marat V. Ezhov[7], Maria S. Zharkova[5], Nataliia V. Zhurkova[4], Ekaterina Yu. Zaharova[1], Vladimir T. Ivashkin[5], Elena A. Kamenets[1], Sergey I. Kutzev[1], Alla E. Lavrova[8], Irina A. Matinian[3], Svetlana V. Mikhailova[9], Leyla S. Namazova-Baranova[4, 6], Irina E. Pashkova[10], Elena E. Petriaykina[6, 9, 11], Tatiana M. Pervunina[12], Nataliia L. Pechatnikova[13], Nelia S. Pogosian[14], Svetlana A. Repina[1], Lilia R. Selimzianova[4, 5, 6], Tamara A. Skvortsova[13], Tatiana V. Strokova[3], Dmitriy M. Subbotin[1], Andrey N. Surkov[4, 6], Elena L. Tumanova[6], Ekaterina G. Tzimbalova[9]

[1] N.P. Bochkov Medical Genetics Research Centre, Moscow, Russian Federation
[2] V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine, Moscow, Russian Federation
[3] Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation
[4] Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation
[5] I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russian Federation
[6] N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[7] A.L. Miasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology of National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation
[8] Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation
[9] Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation
[10] V.I. Shumakov National Medical Research Centre of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation
[11] Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
[12] V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation
[13] Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation
[14] All Russia Association of the Orphan Diseases, Moscow, Russian Federation

Clinical guidelines for the management of children with lysosomal acid lipase deficiency

Lysosomal acid lipase deficiency is s a rare hereditary enzymopathy. The article presents epidemiological data and features of etiopathogenesis of two phenotypic forms of lysosomal acid lipase deficiency — Wolman disease and cholesterol ester storage disease. Special attention has been given to the key issues of differential diagnostic search, clinical guidelines based on the principles of evidence-based medicine have been given.

Key words: *lysosomal acid lipase deficiency, Wolman disease, cholesterol ester storage disease, diagnostics, management, enzyme replacement therapy, children*

For citation*:* Anisimova Inga V., Albegova Marina B., Bagaeva Madlena E., Baidakova Galina V., Baranov Aleksandr A., Vashakmadze Nato D., Vishneva Elena A., Gundobina Olga S., Degtiareva Anna V., Ezhov Marat V., Zharkova Maria S., Zhurkova Nataliia V., Zaharova Ekaterina Yu., Ivashkin Vladimir T., Kamenets Elena A., Kutzev Sergey I., Lavrova Alla E., Matinian Irina A., Mikhailova Svetlana V., Namazova-Baranova Leyla S., Pashkova Irina E., Petriaykina Elena E., Pervunina Tatiana M., Pechatnikova Nataliia L., Pogosian Nelia S., Repina Svetlana A., Selimzianova Lilia R., Skvortsova Tamara A., Strokova Tatiana V., Subbotin Dmitriy M., Surkov Andrey N., Tumanova Elena L., Tzimbalova Ekaterina G. Clinical guidelines for the management of children with lysosomal acid lipase deficiency. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(4):337–354. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2602

ретикулоэндотелиальной системы, что обусловливает полисистемные проявления болезни.

При болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ) — фенотипе ДЛКЛ, характеризующемся более медленным прогрессированием и вариабельностью клинических проявлений, — *in vitro* определяется остаточная активность ЛКЛ в диапазоне 1–12% от нормы [1–4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность ДЛКЛ вариабельна в зависимости от факторов этнической принадлежности и географического положения. Считается, что частота ДЛКЛ составляет в среднем 1 на 40–300 тыс. живых новорожденных [3]. Частота встречаемости младенческой формы заболевания в 2–2,5 раза ниже и составляет 1 на 100–500 тыс. живых новорожденных [5–7]. Исследования по изучению частоты встречаемости ДЛКЛ в России проводились в г. Москве. Данный показатель составил примерно 1 на 70 тыс. новорожденных [8].

ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

Согласно МКБ-10, заболевание относится к классу IV, болезням эндокринной системы, расстройству питания и нарушению обмена веществ, «E75.5 Другие нарушения накопления липидов».

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют две основные формы ДЛКЛ:

- инфантильную (БВ) — с манифестацией в первые 6 мес жизни;
- БНЭХ — с дебютом в возрасте старше 6 мес (наиболее часто в 2–5 лет) [3, 9].

Следует отметить, что ДЛКЛ — это спектр клинических фенотипов с разным характером течения и прогнозом болезни [3].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ДЛКЛ представляет собой различные фенотипы — от быстропрогрессирующей летальной младенческой формы и тяжелых детских вариантов с серьезными осложнениями, например циррозом и печеночной недостаточностью в подростковом возрасте, до субклинических, мягких форм, проявляющихся в более старшем возрасте [3].

Клиническая картина при инфантильной форме дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана)

Инфантильная форма ДЛКЛ (БВ) — редкое быстропрогрессирующее заболевание, проявляющееся с первых месяцев жизни, приводящее к развитию печеночной недостаточности и летальному исходу в возрасте до 1 года [10].

Наиболее характерными признаками БВ являются гастроинтестинальные проявления, включающие рвоту, диарею и/или стеаторею. Часто выявляются увеличение объема живота за счет вздутия кишечника, гепатомегалии и/или гепатоспленомегалии, а также потеря веса с развитием гипотрофии и в тяжелых случаях — кахексии. Также характерны задержка роста и физического развития. Кроме того, этим пациентам свойственны интермиттирующая лихорадка, вялость, астения и гиперрефлексия [2, 10, 11]. У пациентов развиваются анемия и тромбоцитопения.

Особенностью БВ являются увеличение и кальцификация надпочечников, встречающиеся примерно в 50% случаев [2]. По данным визуализирующих методов, увеличенные надпочечники сохраняют свою полулунную или пирамидальную форму, по всей паренхиме их определяются точечные очаги кальцификации [12]. Отсутствие кальцификатов надпочечников не исключает диагноз.

Для пациентов с БВ характерна неврологическая симптоматика, обусловленная печеночной энцефалопатией.

При БВ возникает синдром мальабсорбции, связанный с недостатком жирных кислот, повреждением слизистой оболочки кишечника и проявляющийся разной степенью выраженности диареи, стеатореи, синдрома избыточного бактериального роста и метеоризма [3, 10].

Макроскопически печень значительно увеличена, желтого цвета, с жирной поверхностью среза. Гепатоциты и клетки Купфера во всех зонах дольки содержат липидные вакуоли, что микроскопически соответствует мелкокапельной жировой дистрофии. В замороженных образцах при окраске суданом черным обнаруживаются липидные вакуоли, которые при оценке в поляризованном свете имеют вид красноватых кристаллов. Портальный и перипортальный фиброз часто прогрессирует в микронодулярный цирроз печени.

При ультраструктурном исследовании в лизосомах выявляют накопления субстратов, имеющих глобулярный и кристаллический вид.

Для точной морфологической диагностики в настоящее время разработана иммуногистохимическая панель антител. Обнаружение катепсина D и экспрессии мембранных лизосомальных маркеров, таких как лизосомально-ассоциированные мембранные белки 1 и 2 (LAMP 1 и 2) и лизосомальный интегральный мембранный белок 2 (LIMP 2), вокруг липидных вакуолей подтверждает внутрилизосомальное накопление липидов. Кроме того, к гистологическим особенностям относят также накопление цероида в макрофагах [3, 11].

Описаны случаи БВ с манифестацией во внутриутробном периоде в виде некроза надпочечников, полигидроамниона, накопления эфиров холестерина в органах и тканях и микровезикулярного стеатоза печени [13]. БВ может быть причиной гибели внутриутробного ребенка. При аутопсии на 17-й нед беременности продемонстрированы накопление липидов в гепатоцитах и синцитиотрофобластах, а также некроз в надпочечниковой железе внутриутробного ребенка [10].

У пациентов с БВ определяются гепатомегалия или гепатоспленомегалия, быстро развивается печеночная недостаточность с исходом в цирроз печени. В биохимическом анализе крови — выраженное повышение уровня трансаминаз, значительное увеличение билирубина, синдром холестаза. Часто встречающимся лабораторным признаком при БВ являются повышение уровней лактатдегидрогеназы и сывороточного ферритина наряду со снижением гемоглобина, а также признаки гипокоагуляции.

Клиническая картина при болезни накопления эфиров холестерина

Заболевание дебютирует в возрасте старше 6 мес. БНЭХ характеризуется более медленным прогрессированием и, как правило, отсутствием неврологической симптоматики. ДЛКЛ является мультисистемным заболеванием, симптомы могут быть обусловлены поражением различных органов. Основными органами-мишенями

являются печень, селезенка, желудочно-кишечный тракт, почки, сосуды. Медиана появления первых клинических симптомов заболевания составляет 5 лет, но возможна манифестация и во взрослом возрасте [14].

Заболевание проявляется гепатомегалией (больше за счет правой доли печени), связанной с накоплением эфиров холестерина в гепатоцитах и клетках Купфера, которая определяется у 99% пациентов [2], синдромом цитолиза, дислипидемией. По мере прогрессирования заболевания формируются фиброз и цирроз печени с развитием печеночной недостаточности.

Увеличение селезенки обусловлено отложением эфиров холестерина в макрофагах и прогрессированием цирроза печени с формированием портальной гипертензии, что сопровождается нарастанием признаков гиперспленизма (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Спленомегалия определяется у 74% пациентов [2, 14].

Дислипидемия проявляется повышением в сыворотке крови уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов при нормальном или низком уровне холестерина ЛПВП (гиперлипопротеинемия IIb типа), что может приводить к ускоренному развитию атеросклероза [1–4]. Гиперхолестеринемия определяется у 81% пациентов с БНЭХ, увеличение концентрации холестерина ЛПНП — у всех пациентов. Даже при терапии гиполипидемическими средствами гиперхолестеринемия сохраняется у четверти, а высокий уровень ЛПНП — у половины больных. При анализе аполипопротеинограммы у большинства пациентов выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП — апоВ [2].

Синдром цитолиза — увеличение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) — наблюдается практически у всех пациентов и часто служит одним из первых проявлений заболевания. Активность этих ферментов в крови варьирует в широком диапазоне (от 2–5 норм до превышения данных показателей в 10–20 раз) [2].

Из-за вовлечения в патологический процесс кишечника у части больных может наблюдаться синдром мальабсорбции (недостаточность питания, диарея, стеаторея, нарушение всасывания жирорастворимых нутриентов).

При прогрессировании болезни развиваются фиброз и цирроз печени, проявляющиеся гепатоспленомегалией, желтухой, асцитом, варикозным расширением вен пищевода [2, 11]. Имеются сведения о двух случаях развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне БНЭХ [15].

Кальцификация надпочечников описана лишь у 5% пациентов с БНЭХ [2, 14]. Вследствие раннего развития атеросклероза часто наблюдаются ишемическая болезнь сердца, аневризма аорты и острое нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте.

При наличии у пациента признаков стеатоза печени, отрицательном алкогольном анамнезе и отсутствии стигм хронической алкогольной интоксикации (увеличение околоушных желез, контрактура Дюпюитрена и др.) необходимо проводить дифференциальную диагностику неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ДЛКЛ (БНЭХ). Сочетание синдрома цитолиза, стеатоза печени, дислипидемии типа IIb, спленомегалии у детей и молодых лиц с нормальной массой тела может указывать на наличие БНЭХ.

Таким образом, БНЭХ следует заподозрить у молодых пациентов с гепатомегалией, увеличением АЛТ, АСТ в сыворотке крови, у которых также может иметь место повышение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП вместе с небольшим или умеренным снижением уровня холестерина ЛПВП и гипертриглицеридемией (табл. 1, 2) [2, 14].

Заболевания со сходной с дефицитом лизосомной кислой липазы клинической картиной

Дифференциальная диагностика ДЛКЛ проводится с другими лизосомными болезнями накопления — болезнью Ниманна – Пика (тип A, B, C), болезнью Гоше, ганглиозидозами, а также нарушениями обмена гликогена, жирных кислот, желчных кислот, болезнью Вильсона – Коновалова, семейной гиперхолестеринемией, НАЖБП [1, 14]. Пациенты с ДЛКЛ могут длительно наблюдаться

Таблица 1. Сравнение проявлений инфантильной формы дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана) и болезни накопления эфиров холестерина

Table 1. Comparison of the manifestations of the infantile form of lysosomal acid lipase deficiency (Wolman disease) and cholesterol ester storage disease

Проявление	Инфантильная форма ДЛКЛ (БВ)	БНЭХ
Возраст начала/диагностики	0–3 мес	Детский/взрослый возраст
Возраст на момент летального исхода (без лечения)	до 6 мес (в среднем 3–4 мес)	Вариабельный
Рвота, диарея	+	+/–
Гепатомегалия	+	+
Фиброз/цирроз печени	+/–	+/±
Спленомегалия	+	±
Кальцификация надпочечников	+	–
Синдром мальабсорбции	+	±
Гипотрофия/кахексия	+	–
Неврологические проявления на поздних стадиях болезни	+	–
Ранний атеросклероз	+/–	+

Примечание. ДЛКЛ — дефицит лизосомной кислой липазы; БВ — болезнь Вольмана; БНЭХ — болезнь накопления эфиров холестерина.

Note. LAL-D (ДЛКЛ) — lysosomal acid lipase deficiency; WD (БВ) — Wolman disease; CESD (БНЭХ) — cholesterol ester storage disease.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика неалкогольной жировой болезни печени и дефицита лизосомной кислой липазы
Table 2. Differential diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease and lysosomal acid lipase deficiency

Признак	НАЖБП	БНЭХ
Возраст появления первых симптомов	Обычно старше 25 лет	Обычно моложе 25 лет
Сахарный диабет 2-го типа	Обычно есть	Обычно нет
Ожирение	Обычно есть	Обычно нет
Эффект от похудания	Обычно есть	Обычно нет
Спленомегалия без асцита	Нет	У 3/4 пациентов
Симптомы мальабсорбции (стеаторея, диарея, отставание в развитии)	Обычно нет	Могут быть
Преждевременное развитие атеросклероза и его осложнений (ИБС, аневризма аорты, ОНМК)	Нет	Часто

Примечание. НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; БНЭХ — болезнь накопления эфиров холестерина; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Note. NAFLD (НАЖБП) — non-alcoholic fatty liver disease; CESD (БНЭХ) — cholesterol ester storage disease; CHD (ИБС) — coronary heart disease; CVA (ОНМК) — cerebrovascular accident.

с такими диагнозами, как криптогенный цирроз печени, гепатит неясной этиологии [1, 2, 14].

ДИАГНОСТИКА

Обращаем внимание, что, согласно требованиям к разработке клинических рекомендаций, к каждому тезису-рекомендации необходимо указывать силу рекомендаций и доказательную базу в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР). Для многих тезисов УУР и УДД будут низкими по причине отсутствия посвященных им клинических исследований высокого дизайна. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения.

Критерии установления диагноза и состояния

Определение активности ЛКЛ в сухих пятнах крови является «золотым стандартом» диагностики этого заболевания. Выявление сниженной активности ЛКЛ позволяет подтвердить диагноз.

Диагноз ДЛКЛ устанавливается на основании совокупности анамнестических и клинических данных, результатов лабораторных, инструментальных, морфологических методов исследований.

Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб необходимо обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события:

- отягощенный семейный анамнез (сходные симптомы у родных братьев и сестер пробанда, близкородственный брак);
- случаи внезапной детской смерти в семье;
- задержка физического развития;
- слабость, повышенная утомляемость;
- гепатомегалия или гепатоспленомегалия;
- диарея, боли в животе, стеаторея (при вовлеченности в патологический процесс кишечника);
- носовые кровотечения;
- желтушность кожных покровов;
- асцит;
- варикозное расширение вен пищевода (при развитии цирроза печени).

Жалобы и анамнез также описаны в разделе «Клиническая картина».

Физикальное обследование

Физикальное обследование при инфантильной форме дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана)

При осмотре необходимо обратить внимание на следующие основные клинические проявления:

- увеличение размеров печени;
- увеличение размеров селезенки;
- увеличение размеров живота;
- синдром мальабсорбции;
- гипотрофия вплоть до грубой задержки физического развития;
- прогрессирующая задержка психомоторного развития, гиперрефлексия;
- желтушность кожных покровов;
- признаки печеночной недостаточности.

Физикальное обследование при болезни накопления эфиров холестерина с дебютом в возрасте старше 6 мес

При осмотре необходимо обратить внимание на следующие клинические проявления:

- увеличение размеров печени;
- увеличение размеров селезенки.

Подробно данные физикального обследования описаны в разделе «Клиническая картина».

Лабораторные диагностические исследования

Лабораторные диагностические исследования при инфантильной форме дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана)

- Всем пациентам с подозрением на инфантильную форму ДЛКЛ (БВ) для верификации диагноза показано определение активности ЛКЛ в пятнах высушенной крови или лейкоцитах периферической крови [16, 17]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).** Определение активности ЛКЛ в сухих пятнах крови позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз ДЛКЛ и является «золотым стандартом» диагностики этого заболевания.
- Пациентам, у которых выявлено резкое снижение активности ЛКЛ в крови, показано проведение молекулярно-генетического исследования (выявления мутаций в гене *LIPA*) с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне, воз-

можности проведения пренатальной и преимплантационной диагностики в семье [3, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Большинство пациентов с ДЛКЛ являются гомозиготами или компаунд-гетерозиготами по мутациям в кодирующей области гена *LIPA*. Вместе с тем описаны интронные мутации и протяженные перестройки гена, не выявляемые при проведении стандартного генетического исследования. Патогенность выявленных редких и новых мутаций требует дополнительных доказательств. Поскольку в настоящее время гено-фенотипическая корреляция установлена только на уровне клинической формы ДЛКЛ (БВ либо БНЭХ), но не прослеживается для отдельных фенотипических признаков, молекулярно-генетическое исследование применяется для подтверждения, а не установления диагноза ДЛКЛ. Выявление семейной мутации гена *LIPA* делает возможным обследование родственников пробанда, а также проведение пренатальной и преимплантационной диагностики.

- Всем пациентам с подозрением на инфантильную форму ДЛКЛ (БВ) необходимо проведение общего (клинического) анализа крови для выявления анемии, лейкопении, тромбоцитопении [10, 14, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** В рамках общего (клинического) развернутого анализа крови необходимы исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, определение цветового показателя, определение размеров эритроцитов, исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Патогенетические механизмы формирования анемии и тромбоцитопении не до конца изучены. Одним из возможных механизмов является накопление эфиров холестерина и триглицеридов в клетках макрофагально-моноцитарной системы. Кроме того, анемия может как носить алиментарный дефицитный характер, так и являться следствием гиперспленизма при формировании портальной гипертензии. Следствием гиперспленизма является также тромбоцитопения. Описаны случаи вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

Учитывая крайнюю редкость БВ, ранний старт, позднюю диагностику и обычно тяжелое течение, достоверных данных о необходимой частоте проведения исследования нет. Частота исследования общего (клинического) анализа крови развернутого диктуется состоянием пациента.

- Для определения функционального состояния печени, которая является одним из органов-мишеней при БВ, и выявления дислипидемии в крови всем пациентам с БВ рекомендовано проведение биохимического анализа крови (исследование уровня холестерина, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП, триглицеридов, общего белка, альбумина, общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), билирубина свободного (неконъюгированного), определение активности АСТ, АЛТ, гамма-глютамилтрансферазы) при диагностике и в процессе диспансерного наблюдения [18, 19]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Для пациентов с БВ характерно значительное повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гиперхолестеринемия, гипербилирубинемия, возможна гипертриглицеридемия; увеличение концентрации ЛПНП, у многих пациентов снижено количество ЛПВП в крови. При анализе аполипопротеинограммы у большинства пациентов выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП — апоВ. Учитывая крайнюю редкость встречаемости БВ, ранний дебют, позднюю диагностику и тяжелое течение болезни, достоверных данных о необходимой частоте проведения исследования нет. Частота исследования анализа крови биохимического общетерапевтического диктуется состоянием пациента. При диагностике проводится определение активности АЛТ, АСТ, гамма-глютамилтрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, триглицеридов в крови. В динамике проводят определение активности АЛТ, АСТ, гамма-глютамилтрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, триглицеридов в крови (не менее 1 раза в месяц).
- Всем пациентам с БВ при диагностике и далее в динамике проводят исследование коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза), определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с целью своевременного выявления нарушений гемостаза [11, 20, 21]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** При необходимости также определяют тромбиновое время в крови, проводят исследование уровня фибриногена в крови. Данные показатели позволяют контролировать синтетическую функцию печени, выявлять синдром печеночно-клеточной недостаточности и своевременно предупреждать осложнения, связанные с нарушением гемостаза [22].
- Пациентам с БВ необходимо проводить исследование уровня общего кортизола, адренокортикотропного гормона в крови с целью своевременной диагностики надпочечниковой недостаточности и назначения заместительной терапии [18, 23]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** При выявлении признаков надпочечниковой недостаточности показано исследование уровня общего кортизола, адренокортикотропного гормона, глюкозы в крови, определение ренинновой активности плазмы крови, исследование уровня натрия, калия в крови.

Лабораторные диагностические исследования при болезни накопления эфиров холестерина

- Всем пациентам с подозрением на БНЭХ для верификации диагноза показано определение активности ЛКЛ в пятнах высушенной крови или лейкоцитах периферической крови [16, 17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).** Определение активности ЛКЛ в сухих пятнах крови позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз ДЛКЛ и является «золотым стандартом» диагностики этого заболевания.
- Пациентам, у которых выявлено снижение активности ЛКЛ, показано проведение молекулярно-гене-

тического исследования (выявление мутаций в гене *LIPA*) с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне, возможности проведения пренатальной и преимплантационной диагностики в семье [3, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Большинство пациентов с ДЛКЛ являются гомозиготами или компаунд-гетерозиготами по мутациям в кодирующей области гена *LIPA*, описаны интронные мутации и протяженные перестройки гена, не выявляемые при проведении стандартного генетического исследования. Также патогенность выявленных редких и новых мутаций требует дополнительных доказательств. Поскольку в настоящее время гено-фенотипическая корреляция установлена только на уровне клинической формы ДЛКЛ (БВ либо БНЭХ), но не прослеживается для отдельных фенотипических признаков, молекулярно-генетическое исследование применяется для подтверждения, а не установления диагноза ДЛКЛ. Выявление семейной мутации гена *LIPA* делает возможным обследование родственников пробанда, а также проведение пренатальной и преимплантационной диагностики.

- Всем пациентам с подозрением на БНЭХ и далее в динамике рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови (в среднем не реже 1 раза в 6 мес) с целью выявления анемии, лейкопении, тромбоцитопении [10, 14, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** В рамках общего (клинического) анализа крови необходимы исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, определение цветового показателя, определение размеров эритроцитов, исследование СОЭ. Патогенетические механизмы формирования анемии и тромбоцитопении не до конца изучены. Одним из возможных механизмов является накопление эфиров холестерина и триглицеридов в клетках макрофагально-моноцитарной системы. Кроме того, анемия может как иметь алиментарный дефицитный характер, так и являться следствием гиперспленизма. Тромбоцитопения является следствием гиперспленизма при формировании портальной гипертензии, наряду с этим описаны случаи вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.
- Всем пациентам с БНЭХ для определения функционального состояния печени, которая является одним из органов-мишеней при ДЛКЛ, и определения дислипидемии в крови рекомендовано проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня холестерина, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП, триглицеридов, общего белка, альбумина, общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), билирубина свободного (неконъюгированного), определение активности АЛТ, АСТ, гамма-глютамилтрансферазы) при диагностике и в процессе диспансерного наблюдения (в среднем каждые 3–6 мес) [18, 19, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** У большинства пациентов с БНЭХ выявляют повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию; увеличение концентрации ЛПНП, у многих пациентов снижено количество ЛПВП в крови. При анализе аполипопротеинограммы выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП — апоВ.
- Исследование уровня мочевины, креатинина в сыворотке крови с определением скорости клубочковой фильтрации проводят всем пациентам с БНЭХ при диагностике заболевания и при динамическом наблюдении (в среднем каждые 6–12 мес) с целью контроля функции почек и своевременной диагностики ее нарушения [24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**
- Всем пациентам с БНЭХ при диагностике и далее в динамике рекомендовано ежегодное исследование коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза), определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, МНО, АЧТВ с целью своевременного выявления нарушений гемостаза [11, 22, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** При необходимости также определяют тромбиновое время в крови, проводят исследование уровня фибриногена в крови. Данные показатели позволяют контролировать синтетическую функцию печени, выявлять синдром печеночно-клеточной недостаточности и своевременно предупреждать осложнения, связанные с нарушением гемостаза [22].

Инструментальные диагностические исследования

Инструментальные диагностические исследования при инфантильной форме дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана)

- Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости (УЗИ органов брюшной полости (комплексное)) и забрюшинного пространства (в том числе УЗИ надпочечников), а также дуплексное сканирование сосудов печени (дуплексное сканирование сосудов гепатобилиарной зоны), дуплексное сканирование сосудов селезенки рекомендуется проводить всем пациентам с подозрением на БВ и после лабораторного подтверждения диагноза с целью контроля состояния внутренних органов [2, 10, 14, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** УЗИ брюшной полости позволяет определить размеры печени и селезенки, диаметр воротной и селезеночной вен, наличие стеатоза, фиброза или цирроза печени, кальцификатов надпочечников.

Частота проведения УЗИ органов брюшной полости (комплексного) и забрюшинного пространства (в том числе УЗИ надпочечников) диктуется состоянием пациента, но не реже 1 раза в месяц.

- Проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) рекомендуется пациентам с БВ при наличии признаков портальной гипертензии с целью оценки состояния вен пищевода и желудка [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Проведение ЭГДС у пациентов с фиброзом печени, признаками портальной гипертензии необходимо для оценки степени варикозного расширения вен пищевода и угрозы кровотечения.

- Биопсия печени в качестве рутинного метода для подтверждения диагноза БВ не рекомендована [18, 25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).** Может проводиться с целью оценки состояния ткани печени, определения наличия и выраженности стеатоза, стадии фиброза. Макроскопически печень имеет яркий желто-оранжевый цвет; гистологическая картина характеризуется наличием микровезикулярного стеатоза, «пенистых» клеток Купфера, признаков фиброза и цирроза печени [14, 25].

Предпочтительно использование неинвазивных методик, например эластографии печени (эластометрии печени), магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости [26].

Инструментальные диагностические исследования при болезни накопления эфиров холестерина с дебютом в возрасте старше 6 мес

- Всем пациентам с подозрением на БНЭХ с целью динамического контроля состояния внутренних органов рекомендуется проведение УЗИ брюшной полости (УЗИ (комплексное)) и забрюшинного пространства, а также дуплексное сканирование сосудов печени (дуплексное сканирование сосудов гепатобилиарной зоны), дуплексное сканирование сосудов селезенки [2, 10, 14, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** УЗИ печени и селезенки позволяет выявить увеличение печени и реже — селезенки, наличие стеатоза, фиброза или цирроза печени. УЗИ забрюшинного пространства, в том числе УЗИ надпочечников, может выявить кальцификаты надпочечников (у пациентов с БНЭХ — крайне редко, не более 5%).
- Пациентам с клиническими признаками БНЭХ рекомендуется проведение МРТ органов брюшной полости и эластографии печени (эластометрии печени) с целью контроля состояния печени при проведении ферментозаместительной терапии (ФЗТ) [24, 27–32]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Проведение оценки степени выраженности жировой дистрофии печени (по МРТ) необходимо для последующего контроля эффективности ФЗТ. Частота исследований в среднем: МРТ органов брюшной полости — 1 раз в год, эластография печени — 1 раз в 6 мес.
- С целью оценки состояния вен пищевода и желудка пациентам с БНЭХ рекомендуется проведение ЭГДС [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Проведение ЭГДС у пациентов с фиброзом печени, признаками портальной гипертензии необходимо для оценки степени варикозного расширения вен пищевода и угрозы кровотечения.
- Пациентам с БНЭХ рекомендуются регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) для оценки состояния сердечно-сосудистой системы (в среднем каждые 1–2 года) [2, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** При наличии аритмии необходимо проведение суточного мониторирования ЭКГ (холтеровское мониторирование), по показаниям — стресс-тест (электрокардиография с физической нагрузкой) в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с атеросклерозом и аритмией.
- Всем пациентам с установленным диагнозом БНЭХ рекомендуется проведение ультразвукового доплерографического анализа сосудов головы и шеи: УЗИ брахиоцефальных структур (брахиоцефальный ствол, общая, внутренняя и наружная сонные артерии, позвоночная и подключичные артерии: оценка их диаметра, стенок, скорости кровотока, наличия/отсутствия их стенозирования, толщины комплекса «интима – медиа» для диагностики атеросклероза и оценки степени его выраженности [14, 18, 24, 33–35]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Согласно Приказу от 13 октября 2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» осуществляются дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока, дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, лучевых артерий с проведением ротационных проб. Дополнительно может быть проведено определение лодыжечно-плечевого (лодыжечно-брахиального) индекса, исследована кальцификация коронарных артерии [24].
- Взрослым пациентам с БНЭХ рекомендуется при необходимости, по заключению врача-кардиолога, в соответствии с общими принципами подхода к диагностике атеросклероза проведение компьютерно-томографической ангиографии сосудов головы (компьютерно-томографическая ангиография сосудов головного мозга) и шеи (компьютерно-томографическая ангиография брахиоцефальных артерий) для оценки состояния сердечно-сосудистой системы [24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**
- Биопсия печени в качестве рутинного метода для подтверждения диагноза БНЭХ не рекомендована [18, 25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Может проводиться с целью оценки состояния ткани печени, определения наличия и выраженности стеатоза, стадии фиброза. Макроскопически печень имеет желто-оранжевый цвет; гистологическая картина характеризуется наличием микровезикулярного стеатоза, «пенистых» клеток Купфера, признаков фиброза и цирроза печени [14, 25]. Предпочтительно использование неинвазивных методик, например УЗИ, эластографии печени (эластометрии печени), МРТ органов брюшной полости [26].

Иные диагностические исследования

Иные диагностические исследования при инфантильной форме дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана)

- В ведении пациентов с БВ на всех этапах рекомендуется использовать мультидисциплинарный подход, ввиду того что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [18, 26, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Пациентов с БВ наблюдают врач-гастроэнтеролог и/или врач-педиатр при диагностике и далее не реже 1 раза в месяц, а также врач-генетик. Необходимы консультации врача-дие-

толога с целью назначения низкожировой диеты, коррекции мальабсорбции (прекращение грудного вскармливания, подбор специализированной диеты с ограничением животных жиров, применение детской смеси с формулой триглицеридов со средней длиной цепи, а в ряде ситуаций и парентерального питания) [2, 18], врача-кардиолога детского с целью оценки нарушений сердечно-сосудистой системы и терапии [2, 14, 18, 32, 33], врача-невролога с целью оценки нарушений нервной системы [15], врача-трансплантолога при наличии показаний для проведения трансплантации печени. В жизнеугрожающих состояниях требуется участие врача анестезиолога-реаниматолога. Первичные и повторные консультации врачей иных специальностей, а также медицинского психолога показаны пациентам с БВ, имеющим нарушения функций других органов и систем.

- Пациентам с установленным диагнозом БВ и наличием изменений в надпочечниках рекомендуется консультация врача-эндокринолога с целью оценки функции надпочечников и своевременного назначения гормонозаместительной терапии [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Иные диагностические исследования при болезни накопления эфиров холестерина

- При ведении пациентов с БНЭХ на всех этапах рекомендуется использовать мультидисциплинарный подход, ввиду того что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [18, 24, 26, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Пациентов с БНЭХ наблюдают врач-гастроэнтеролог, врач-терапевт (в детской практике — врач-педиатр), а также врач-генетик, необходимы консультации врача-диетолога с целью назначения низкожировой диеты (подбор специализированной диеты с ограничением животных жиров) [2, 18], врача-кардиолога (врача-кардиолога детского) с целью оценки нарушений сердечно-сосудистой системы и терапии (оценка сосудистого риска, назначение лечения — первично и в последующем каждые 6 мес) [2, 14, 18, 32, 33], врача-трансплантолога при наличии показаний для трансплантации печени, врача-невролога при наличии показаний. В жизнеугрожающих состояниях требуется участие врача анестезиолога-реаниматолога.
- Консультации других специалистов пациентам с подозрением на БНЭХ или с установленным диагнозом рекомендуются по показаниям [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ДЛКЛ включает как патогенетическую терапию — назначение ФЗТ, так и проведение симптоматической терапии. Ведение пациентов с ДЛКЛ предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием врачей-гастроэнтерологов, врачей-педиатров/врачей-терапевтов, врачей-генетиков, врачей-диетологов, врачей-кардиологов и врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания.

Патогенетическое лечение

Патогенетическое лечение при инфантильной форме дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана)

- Всем пациентам с установленным диагнозом БВ рекомендовано проведение ФЗТ с целью замедления прогрессирования заболевания, уменьшения размеров печени и селезенки, регресса или стабилизации фиброза печени, устранения дислипидемии, уменьшения накопления эфиров холестерина в органах и тканях [27–31]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Препаратом для ФЗТ является себелипаза альфа. В 1 мл раствора содержится 2 мг себелипазы альфа. Это рекомбинантная форма человеческой ЛКЛ, производимая с использованием технологии рекомбинантной ДНК в клеточной культуре куриного яйца. ФЗТ предназначена для восстановления уровня энзиматической активности, достаточного для гидролиза накопленных эфиров холестерина и для предотвращения их дальнейшего накопления. После введения себелипаза альфа быстро выводится из системного кровотока и поглощается клетками, поступая в их лизосомы через маннозо-6-фосфатные рецепторы.

Введение препарата осуществляется парентерально в виде внутривенных инфузий через периферический венозный катетер или через порт-систему, которые устанавливаются согласно методическим руководствам «Венозный доступ» (2019) [37] с использованием необходимых лекарственных средств. Порт-системы устанавливаются согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2018 г. № 3053-р «Об утверждении перечня медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также перечня медицинских изделий, отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг».

Рекомендованный режим дозирования зависит от возраста. Детям до 6 мес рекомендуемая начальная доза составляет 1 мг/кг, в последующем, в случае недостаточного эффекта после проведения как минимум 4 инфузий, следует рассмотреть увеличение дозы до 3 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю (см. инструкцию по медицинскому применению препарата себелипаза альфа [38]). Дальнейшее увеличение дозы до 5 мг/кг 1 раз в неделю следует рассмотреть в случае недостаточного ответа после проведения как минимум 4 дополнительных инфузий. Последующие коррекции дозы можно проводить индивидуально в зависимости от достижения и поддержания терапевтических целей, возможно применение до 7,5 мг/кг (более высокие дозы не изучались) [27, 38, 39].

Необходимый объем препарата медленно разводят в нужном объеме раствора натрия хлорида согласно весу (табл. 3). Весь необходимый объем раствора должен быть введен не менее чем в течение 2 ч.

Следует обращать внимание на соблюдение интервалов между инфузиями и недопустимость перерывов в терапии, так как нарушение режима лечения сопровождается потенциальным риском ухудшения состояния пациента и прогрессирования симптомов БВ.

Необходим мониторинг основных параметров течения заболевания: оценка окружности средней части плеча, определение активности АЛТ, АСТ в крови, исследо-

Таблица 3. Рекомендованные объемы введения себелипазы альфа

Table 3. Recommended administered volumes of sebelipase alfa

Величина массы тела, кг	Общий объем инфузии, мл
1–10	10
11–24	25
25–49	50
50–99	100
100–120	250

Примечание. Объем инфузии должен базироваться на назначенной дозе и должен быть приготовлен до окончательной концентрации себелипазы альфа 0,1–1,5 мг/мл (доза 1 мг/кг) [38].

Note. The volume of infusion should be based on the prescribed dose and should be prepared before the final concentration of sebelipase alfa 0.1–1.5 mg / ml (dose 1 mg / kg) [38].

вание уровня ферритина в крови, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза), стойкая или ухудшающаяся органомегалия, частые интеркуррентные инфекции и стойкое ухудшение других симптомов (например, со стороны желудочно-кишечного тракта) [38].

- Пациентам с БВ рекомендовано проведение медикаментозной премедикации антигистаминными средствами системного действия и/или нестероидными противовоспалительными и противоревматическими препаратами / препаратами группы «Другие анальгетики и антипиретики» согласно инструкции по применению лекарственных препаратов при появлении побочных реакций с последующей инфузией себелипазы альфа [27–31, 40, 41]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).** У пациентов с БВ, получающих ФЗТ, как и при внутривенном введении любого другого белкового препарата, во время инфузии или в течение дня после проведения инфузии могут развиться побочные реакции (лихорадка, озноб, рвота, крапивница, тяжелые реакции гиперчувствительности аллергического типа). При появлении побочных реакций во время / после инфузии рекомендуется соответствующее лечение, при котором необходимо следовать современным рекомендациям.

Патогенетическое лечение при болезни накопления эфиров холестерина в возрасте старше 6 мес и взрослым

- Пациентам с установленным диагнозом БНЭХ с целью замедления прогрессирования заболевания, уменьшения размеров печени и селезенки, регресса или стабилизации фиброза печени, устранения дислипидемии, уменьшения накопления эфиров холестерина в органах и тканях рекомендовано проведение ФЗТ [27–31]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Препаратом для ФЗТ является себелипаза альфа. ФЗТ предназначена для восстановления уровня энзиматической активности, достаточного для гидролиза накопленных эфиров холестерина и для предотвращения их дальнейшего накопления. После введения себелипаза альфа быстро выводится из системного кровотока и поглощается клетками, поступая в их лизосомы через маннозо-6-фосфатные рецепторы.

Детям старше 6 мес и взрослым препарат вводят из расчета 1 мг/кг каждые 2 нед. Разрешено увеличение дозы до 3 мг/кг 1 раз в 2 нед исходя из клинического ответа. Необходимый объем препарата медленно разводят в нужном объеме раствора натрия хлорида согласно весу (см. табл. 3). Весь необходимый объем раствора следует вводить приблизительно в течение 2 ч. При хорошей переносимости препарата пациентом может быть рассмотрен переход на проведение инфузии в течение 1 ч. В случае повышения дозы длительность инфузии может быть увеличена.

Следует обращать внимание на соблюдение интервалов между инфузиями и недопустимость перерывов в терапии, так как нарушение режима лечения сопровождается потенциальным риском ухудшения состояния пациента и прогрессирования симптомов БНЭХ.

Необходим мониторинг основных параметров течения заболевания.

При обследовании сиблингов (братьев и сестер пробанда) могут быть выявлены дети с ДЛКЛ, не имеющие клинических проявлений. Такие пациенты нуждаются в обследовании и наблюдении, начинать их лечение необходимо при появлении первых клинических или лабораторных симптомов болезни.

- Пациентам с БНЭХ показано проведение медикаментозной премедикации антигистаминными средствами системного действия и/или нестероидными противовоспалительными и противоревматическими препаратами / препаратами группы «Другие анальгетики и антипиретики» согласно инструкции по применению лекарственных препаратов при появлении побочных аллергических реакций с последующей инфузией себелипазы альфа [27–31, 40, 41]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).** У пациентов с БНЭХ, получающих ФЗТ, как и при внутривенном введении любого другого белкового препарата, во время инфузии или в течение дня проведения инфузии могут развиться побочные реакции (лихорадка, озноб, рвота, крапивница, тяжелые реакции гиперчувствительности аллергического типа). При появлении побочных реакций во время / после инфузии рекомендуется соответствующее лечение, при котором необходимо следовать современным рекомендациям.

Симптоматическое лечение

Включает назначение диеты с ограниченным содержанием жиров, лечение сопутствующей патологии.

Симптоматическое лечение при инфантильной форме дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана)

- Пациентам с БВ рекомендовано назначение витаминов в связи с недостаточным их усвоением из пищи, обусловленным нарушением кишечного всасывания у части пациентов с БВ, с целью восполнения их дефицита [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Для диагностики гиповитаминоза и рассмотрения вопроса о необходимости назначения терапии необходим прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога и/или врача-гастроэнтеролога и/или врача-диетолога.
- Пациентам с БВ и надпочечниковой недостаточностью проводят заместительную терапию препаратами группы «Кортикостероиды системного действия» (минералокортикоидами и/или глюкокортикоидами)

согласно соответствующим рекомендациям с целью коррекции надпочечниковой недостаточности [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Симптоматическое лечение при болезни накопления эфиров холестерина

- Пациентам с БНЭХ с целью коррекции дислипидемии показан рацион питания со сниженным содержанием жира [2, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

В Российской Федерации приняты методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». Допускается ограничение в рационе жиров до 30% от энергетической ценности суточного рациона. Доли насыщенных, моно- и полинасыщенных жиров должны быть равными. Максимально допустимое количество холестерина — 300 мг/сут, возможно его снижение до 200 мг/сут. Уровень белка должен соответствовать физиологической норме потребления в зависимости от возраста с увеличением доли растительных белков. Рекомендуемое соотношение растительных и животных белков соответствует 1 : 1. Из животных белков следует отдавать предпочтение рыбе. Необходимо ограничение легкоусвояемых углеводов и увеличение сложных углеводов и растительной клетчатки. В целом доля углеводов должна составлять 50–60% от энергетической ценности рациона. Из них 7–10% должны приходиться на долю легкоусвояемых.

- Пациентам с БНЭХ показано назначение витаминов в связи с недостаточным их усвоением, обусловленным нарушением кишечного всасывания, с целью коррекции их дефицита [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Для диагностики гиповитаминоза и рассмотрения вопроса о назначении терапии необходим прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога и/или врача-гастроэнтеролога и/или врача-диетолога.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение при инфантильной форме дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана)

- Пациентам с БВ на стадии декомпенсированного цирроза печени при невозможности или неэффективности проведения патогенетической терапии необходимо рассмотреть вопрос о проведении трансплантации печени [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Трансплантация печени также ассоциирована с высоким риском осложнений и не оказывает влияния на системные проявления заболевания. Трансплантация печени не останавливает прогрессию БВ и поражение других органов-мишеней. Кроме того, нельзя исключить риск повреждения трансплантированной печени, так как уровень ЛКЛ по-прежнему остается низким.
- Проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) пациентам с БВ в качестве первой линии терапии не рекомендовано [42]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Небольшое число клинических случаев, доступных для анализа, не позволяет сделать однозначного вывода об эффективности и безопасности данной терапии. Кроме того, процедура ТГСК ассоциирована с высоким риском развития осложнений, таких, например, как отторжение трансплантата, реакция «трансплантат против хозяина» и другие постоперационные осложнения. В связи с этим ТГСК не рекомендована как рутинная терапевтическая опция для пациентов с БВ [23, 43–45].

Хирургическое лечение при болезни накопления эфиров холестерина с дебютом в возрасте старше 6 мес

- Пациентам с БНЭХ на стадии декомпенсированного цирроза печени при невозможности или неэффективности проведения патогенетической терапии следует рассмотреть вопрос о проведении трансплантации печени [18, 24, 46]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Трансплантация печени также ассоциирована с высоким риском осложнений и не оказывает влияния на системные проявления заболевания. Трансплантация печени не останавливает прогрессию БНЭХ и поражение других органов-мишеней. Кроме того, нельзя исключить риск повреждения трансплантированной печени, так как уровень ЛКЛ по-прежнему остается низким [24, 47–49].

Паллиативная помощь

Паллиативная помощь пациентам с ДЛКЛ оказывается на основании соответствующих нормативных документов.

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Пациентам с ДЛКЛ (БВ, БНЭХ) и членам их семей необходимы консультации психолога / медицинского психолога — поскольку заболевание носит прогрессирующий характер, нужно помочь пациенту «принять» диагноз, адаптировать его к жизни для максимальной реализации его способности к обучению и самостоятельной жизни в дальнейшем [18].

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

- После установления диагноза ДЛКЛ (БВ, БНЭХ) пациенту и/или его официальным представителям показана консультация врача-генетика с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Семьям с детьми с ДЛКЛ (БВ и БНЭХ) рекомендуется медико-генетическое консультирование с целью определения генетического риска. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при ДЛКЛ (БВ, БНЭХ) для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. В семьях, где есть ребенок с ДЛКЛ, возможно проведение пренатальной и преимплантационной диагностики. Для этого родителей необходимо направить в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры.

Пренатальная диагностика дефицита лизосомной кислой липазы

- Рекомендуется проведение пренатальной диагностики для любой последующей беременности в семьях,

отягощенных хотя бы одним случаем ДЛКЛ (БВ, БНЭХ), но в случае легких форм болезни решение о ее проведении должно быть принято после подробного обсуждения с семьей всех рисков [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9–11-й нед беременности и/или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 20–22-й нед беременности.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение пациентов с инфантильной формой дефицита лизосомной кислой липазы (болезнью Вольмана)

- Пациентам с БВ в процессе динамического наблюдения для определения функционального состояния печени, которая является одним из органов-мишеней при БВ, и выявления дислипидемии в крови рекомендован анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня холестерина ЛПВП, альбумина, общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), билирубина свободного (неконъюгированного), триглицеридов, холестерина, холестерина ЛПНП в крови, определение активности АЛТ, АСТ в крови, гамма-глютамилтрансферазы в крови) [18, 19]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Для пациентов с БВ характерны значительное повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гиперхолестеринемия, гипербилирубинемия, возможна гипертриглицеридемия; увеличение концентрации ЛПНП, у многих пациентов снижено количество ЛПВП в крови. При анализе аполипопротеинограммы у большинства пациентов выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП — апоВ.

Учитывая крайнюю редкость встречаемости БВ, ранний дебют, позднюю диагностику и тяжелое течение болезни, достоверных данных о необходимой частоте проведения исследования нет. Частота исследования анализа крови биохимического общетерапевтического диктуется состоянием пациента.

В динамике проводят определение активности АЛТ, АСТ в крови, исследование уровня общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, триглицеридов в крови (не менее 1 раза в месяц).

- Всем пациентам с БВ рекомендуется проведение в динамике коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза), определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, МНО, АЧТВ с целью своевременного выявления нарушений гемостаза [11, 20, 21]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).** При необходимости также определяют тромбиновое время в крови, проводят исследование уровня фибриногена в крови. Данные показатели позволяют контролировать синтетическую функцию печени, выявлять синдром печеночно-клеточной недостаточности и своевременно предупреждать осложнения, связанные с нарушением гемостаза [22].
- С целью контроля состояния внутренних органов всем пациентам с БВ рекомендовано проведение УЗИ брюшной полости (УЗИ органов брюшной полости (комплексное)) и забрюшинного пространства (в том числе УЗИ надпочечников), а также дуплексное сканирование сосудов печени (дуплексное сканирование сосудов гепатобилиарной зоны), дуплексное сканирование сосудов селезенки [2, 10, 14, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** УЗИ брюшной полости позволяет определить размеры печени и селезенки, диаметр воротной и селезеночной вен, наличие стеатоза, фиброза или цирроза печени, кальцификатов надпочечников. Частота проведения УЗИ органов брюшной полости (комплексного) и забрюшинного пространства (в том числе УЗИ надпочечников) диктуется состоянием пациента, но не менее 1 раза в месяц.
- При наличии признаков портальной гипертензии пациентам с БВ для оценки состояния вен пищевода и желудка рекомендовано проведение ЭГДС [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Проведение ЭГДС у пациентов с фиброзом печени, признаками портальной гипертензии необходимо для оценки степени варикозного расширения вен пищевода и угрозы кровотечения.
- В ведении пациентов с БВ на всех этапах рекомендуется использовать мультидисциплинарный подход, ввиду того что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [18, 26, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Пациентов с БВ наблюдают врач-гастроэнтеролог и/или врач-педиатр (не реже 1 раза в месяц), а также врач-генетик, необходимы консультации врача-диетолога с целью назначения низкожировой диеты, коррекции мальабсорбции (подбор специализированной диеты с ограничением животных жиров, а в ряде ситуаций и парентерального питания) [2, 18], врача-кардиолога детского с целью оценки нарушений сердечно-сосудистой системы и терапии [2, 14, 18, 32, 33], врача-невролога с целью оценки нарушений нервной системы [15], врача-трансплантолога при наличии показаний для проведения трансплантации печени. В жизнеугрожающих состояниях требуется участие врача анестезиолога-реаниматолога.

Диспансерное наблюдение пациентов с болезнью накопления эфиров холестерина

- Всем пациентам с БНЭХ рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого в динамике (в среднем не реже 1 раза в 6 мес) с целью выявления анемии, лейкопении, тромбоцитопении [10, 14, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** В рамках общего (клинического) анализа крови развернутого необходимы исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, определение цветового показателя, определение размеров эритроцитов, исследование СОЭ. Патогенетические механизмы формирования анемии и тромбоцитопе-

нии не до конца изучены. Одним из возможных механизмов является накопление эфиров холестерина и триглицеридов в клетках макрофагально-моноцитарной системы. Кроме того, анемия может как иметь алиментарный дефицитный характер, так и являться следствием гиперспленизма. Тромбоцитопения является следствием гиперспленизма при формировании портальной гипертензии, наряду с этим описаны случаи вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

- Необходимо проводить анализ крови биохимический общетерапевтический всем пациентам с БНЭХ в процессе динамического наблюдения (в среднем каждые 3–6 мес) для определения функционального состояния печени, которая является одним из органов-мишеней при ДЛКЛ, и определения дислипидемии в крови. Проводят определение активности АЛТ, АСТ, гамма-глютамилтрансферазы в крови, щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, билирубина связанного (конъюгированного), холестерина в крови, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП, триглицеридов в крови, альбумина в крови [18, 19, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** У большинства пациентов с БНЭХ выявляют повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию; увеличение концентрации ЛПНП, у многих пациентов снижено количество ЛПВП в крови. При анализе аполипопротеинограммы выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП — апоВ.
- Всем пациентам с БНЭХ в процессе динамического наблюдения рекомендовано ежегодное проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза): определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме и МНО, АЧТВ с целью своевременного выявления нарушений гемостаза [11, 22, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).** При необходимости также определяют тромбиновое время в крови, проводят исследование уровня фибриногена в крови. Данные показатели позволяют контролировать синтетическую функцию печени, выявлять синдром печеночно-клеточной недостаточности и своевременно предупреждать осложнения, связанные с нарушением гемостаза [22].
- Всем пациентам с БНЭХ с целью динамического контроля состояния внутренних органов рекомендовано проведение УЗИ брюшной полости [2, 10, 14, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** УЗИ печени и селезенки позволяет выявить увеличение печени и реже — селезенки, наличие стеатоза, фиброза или цирроза печени. УЗИ забрюшинного пространства, в том числе УЗИ надпочечников, может выявить кальцификаты надпочечников (у пациентов с БНЭХ — крайне редко, не более 5%).
- Пациентам с БНЭХ показано проведение МРТ органов брюшной полости и эластографии печени (эластометрии печени) с целью контроля состояния печени при проведении ФЗТ [24, 27–32]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Оценка степени выраженности жировой дистрофии печени (по МРТ) необходима для последующего контроля эффективности ФЗТ. Частота исследований в среднем: МРТ органов брюшной полости — 1 раз в год, эластография печени — 1 раз в 6 мес.
- Пациентам с БНЭХ при наличии признаков портальной гипертензии, жалоб на боли в животе или наличии сопутствующей гастроэнтерологической патологии проводится ЭГДС с целью оценки состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Проведение ЭГДС у пациентов с фиброзом печени, признаками портальной гипертензии необходимо для оценки степени варикозного расширения вен пищевода и угрозы кровотечения.
- Пациентам с БНЭХ проводится регистрация ЭКГ, ЭхоКГ для оценки состояния сердечно-сосудистой системы (в среднем каждые 1–2 года) [2, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** При наличии аритмии необходимо проведение суточного мониторирования ЭКГ, по показаниям — стресс-теста в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с атеросклерозом и аритмией.
- При ведении пациентов с БНЭХ на всех этапах используется мультидисциплинарный подход, ввиду того что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [18, 24, 26, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Пациентов с БНЭХ наблюдают врач-гастроэнтеролог, врач-терапевт (в детской практике — врач-педиатр), а также врач-генетик, необходимы консультации врача-диетолога с целью назначения низкожировой диеты (подбор специализированной диеты с ограничением животных жиров) [2, 18], врача-кардиолога (врача-кардиолога детского) с целью оценки нарушений сердечно-сосудистой системы и терапии (оценка сосудистого риска, назначение лечения — первично и в последующем каждые 6 мес) [2, 14, 18, 32, 33], врача-трансплантолога при наличии показаний для трансплантации печени. При неврологических нарушениях рекомендована консультация врача-невролога (первично и далее ежегодно). В жизнеугрожающих состояниях требуется участие врача анестезиолога-реаниматолога. Первичные и повторные консультации врачей иных специальностей, а также медицинского психолога показаны пациентам с БВ, имеющим нарушения функций других органов и систем.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для плановой госпитализации:

- проведение диагностики и лечения, требующих круглосуточного медицинского наблюдения;
- состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения;
- состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения;
- отсутствие возможности обеспечения ФЗТ в амбулаторных и стационарозамещающих условиях;
- необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях, требующих динамического наблюдения

(в том числе оформление заключения федерального консилиума).

Показания для экстренной госпитализации:

- острые заболевания;
- обострения хронических болезней;
- отравления и травмы, состояния, требующие интенсивной терапии и перевода в реанимационные отделения или отделения интенсивной терапии (в том числе побочные реакции, происходящие в процессе инфузии или в течение суток после проведения инфузии ФЗТ, и другие угрожающие жизни острые состояния), а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- отсутствие угрозы жизни пациента;
- отсутствие угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения;
- стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса по основному заболеванию;
- отсутствие необходимости в постоянном врачебном и круглосуточном медицинском наблюдении по основному заболеванию;
- отсутствие необходимости перевода пациента в другую больницу или учреждение социального обеспечения.

Принципы организации медицинской помощи пациентам с дефицитом лизосомной кислой липазы

Постановка диагноза ДЛКЛ ставит много вопросов перед родственниками пациента и перед специалистами, работающими с такими пациентами. Для решения многочисленных проблем, возникающих при обнаружении и развитии болезни, требуются грамотная организация процесса помощи при участии мультидисциплинарной команды специалистов и соблюдение основных принципов и подходов к ее оказанию.

Данные принципы должны соблюдаться на любом этапе оказания медицинской помощи — как в момент постановки диагноза, так и на любом этапе наблюдения пациента.

1. Пациент и его представители должны получать полную информацию о заболевании, его течении, патогенезе, прогнозах, осложнениях и методах возможной терапии.

2. Диагноз ДЛКЛ подразумевает возможность оказания первичной, специализированной и паллиативной помощи на всех этапах заболевания.

3. При постановке диагноза ДЛКЛ семья должна быть направлена к специалисту, имеющему опыт работы с пациентами с этим заболеванием, обладающему современной информацией о течении болезни и возможности участия в клинических испытаниях (новых лекарственных препаратов и/или технических устройств). Также важным является информирование семей о существующих общественных организациях, работающих с этой группой пациентов.

Особенности организации медицинской помощи пациентам с инфантильной формой дефицита лизосомной кислой липазы (болезнью Вольмана)

Учитывая быстрый характер прогрессирования БВ, все дети с данным диагнозом нуждаются в стационарном наблюдении, при необходимости — с переводом в реанимационное отделение, в котором проводится лечение тяжелой прогрессирующей печеночной недостаточности согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

При БВ пациентов наблюдают врач-гастроэнтеролог (и/или врач-педиатр), а также врач-генетик, необходима консультация врача-диетолога с целью назначения низкожировой диеты, а в ряде ситуаций и парентерального питания [2, 18]. Показаны консультации врача-кардиолога (врача-кардиолога детского) с целью оценки нарушений сердечно-сосудистой системы и назначения лечения [2, 14, 18, 32, 33], врача-эндокринолога с целью оценки функции надпочечников и своевременного назначения гормонозаместительной терапии, врача-невролога с целью оценки нарушений со стороны нервной системы, врача-трансплантолога при наличии показаний для трансплантации печени. В жизнеугрожающих состояниях необходимо участие врача анестезиолога-реаниматолога.

Особенности организации медицинской помощи пациентам с болезнью накопления эфиров холестерина

При БНЭХ пациентов наблюдают врач-гастроэнтеролог, врач-терапевт (и/или, в детской практике, врач-педиатр) или врач общей практики (семейный врач). В среднем 1 раз в 6–12 мес (в соответствии с тяжестью состояния) показано комплексное обследование амбулаторно, в условиях дневного стационара и в многопрофильных стационарах.

Также пациенты наблюдаются врачом-генетиком, необходимы консультации врача-диетолога с целью назначения низкожировой диеты (подбор специализированной диеты с ограничением животных жиров) [2, 18], врача-кардиолога (врача-кардиолога детского) с целью оценки нарушений сердечно-сосудистой системы и терапии (оценка сосудистого риска, назначение лечения) [2, 14, 18, 32, 33], врача-трансплантолога при наличии показаний для трансплантации печени. В жизнеугрожающих состояниях требуется участие врача анестезиолога-реаниматолога.

Другие специалисты должны привлекаться по мере возникновения специфических проблем.

ПРОГНОЗ И ИСХОДЫ

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

При инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана) без проведения ФЗТ прогноз неблагоприятный (летальный исход в возрасте до 6 мес).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID
М.Б. Албегова
https://orcid.org/0000-0001-7833-7648
М.Э. Багаева
https://orcid.org/0000-0002-1752-6901
Г.В. Байдакова
https://orcid.org/0000-0001-8806-5287
А.А. Баранов
https://orcid.org/0000-0003-3987-8112
Н.Д. Вашакмадзе
https://orcid.org/0000-0001-8320-2027
Е.А. Вишнева
https://orcid.org/0000-0001-7398-0562
А.В. Дегтярева
https://orcid.org/0000-0003-0822-751X
М.В. Ежов
https://orcid.org/0000-0002-1518-6552
М.С. Жаркова
https://orcid.org/0000-0003-3352-8197
Н.В. Журкова
https://orcid.org/0000-0001-6614-6115
Е.Ю. Захарова
https://orcid.org/0000-0002-5020-1180
В.Т. Ивашкин
https://orcid.org/0000-0002-6815-6015
С.И. Куцев
https://orcid.org/0000-0002-3133-8018
А.Е. Лаврова
https://orcid.org/0000-0002-0447-214X
И.А. Матинян
https://orcid.org/0000-0002-7049-446X
С.В. Михайлова
https://orcid.org/0000-0002-2115-985X
Л.С. Намазова-Баранова
https://orcid.org/0000-0002-2209-7531
И.Е. Пашкова
https://orcid.org/0000-0002-0871-429X
Е.Е. Петряйкина
https://orcid.org/0000-0002-8520-2378
Т.М. Первунина
https://orcid.org/0000-0002-7514-2260
Н.Л. Печатникова
https://orcid.org/0000-0002-2445-132X
С.А. Репина
https://orcid.org/0000-0001-5244-3901
Л.Р. Селимзянова
https://orcid.org/0000-0002-3678-7939
Т.А. Скворцова
https://orcid.org/0000-0002-6525-8665
Т.В. Строкова
https://orcid.org/0000-0002-0762-0873
А.Н. Сурков
https://orcid.org/0000-0002-3697-4283
Е.Л. Туманова
https://orcid.org/0000-0003-1149-4061
Е.Г. Цимбалова
https://orcid.org/0000-0001-7388-2006

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Valayannopoulos V, Mengel E, Brassier A, Grabowski G. Lysosomal acid lipase deficiency: Expanding differential diagnosis. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1-2):62–66. doi: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.002
2. Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol*. 2013;58(6):1230–1243. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.014
3. Grabowski GA, Charnas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: *Metabolic and molecular bases of inherited disease — OMMBID*. Scriver Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al., eds. New York: McGraw-Hill; 2014.
4. Fouchier SW, Defesche JC. Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(4):332–338. doi: https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e328361f6c6
5. Pericleous M, Kelly C, Wang T, et al. Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(9):670–679. doi: https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30052-3
6. Santos Silva E, Klaudel-Dreszler M, Bakuła A, et al. Early onset lysosomal acid lipase deficiency presenting as secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: Two infants treated with sebelipase alfa. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(5):e77–e82. doi: https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.03.012
7. Sadhukhan M, Saha A, Vara R, Bhaduri B. Infant case of lysosomal acid lipase deficiency: Wolman's disease. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2013202652. doi: https://doi.org/10.1136/bcr-2013-202652
8. Каменец Е.А., Печатникова Н.Л., Какаулина В.С. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы у российских больных: молекулярная характеристика и эпидемиология // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — № 8. — С. 3–16. — doi: https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.08.3-16 [Kamenets EA, Pechatnikova NL, Kakaulina VS, et al. Lysosome acid lipase deficiency in Russian patients: molecular characteristic and epydemiology. *Medical Genetics*. 2019;18(8):3–16. (In Russ). doi: https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.08.3-16]
9. Witeck CDR, Schmitz AC, de Oliveira JMD, et al. Lysosomal acid lipase deficiency in pediatric patients: a scoping review. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;98(1):4–14. doi: https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.03.003
10. Дегтярева А.В., Пучкова А.А., Жданова С.И., Дегтярев Д.Н. Болезнь Вольмана — тяжелая младенческая форма дефицита лизосомной кислой липазы // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. — 2019. — Т. 7. — № 2. — С. 42–51. — doi: https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-12003 [Degtyareva AV, Puchkova AA, Zhdanova SI, Degtyarev DN. Wolman disease is a severe infant form of lysosomal acid lipase deficiency. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training*. 2019;7(2):42–51. (In Russ). doi: https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-12003]
11. Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med*. 2016;18(5):452–458. doi: https://doi.org/10.1038/gim.2015.108
12. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С. и др. Редкие формы неалкогольной жировой болезни печени: наследственный дефицит лизосомной кислой липазы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — Т. 26. — № 3. — С. 41–51. — doi: https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-41-51 [Mayevskaya MV, Ivashkin VT, Zharkova MS, et al. Rare forms of nonalcoholic fatty liver disease: hereditary lysosomal acid lipase deficiency. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):41–51. (In Russ). doi: https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-41-51]
13. Desai PK, Astrin KH, Thung SN, et al. Cholesteryl ester storage disease: pathologic changes in an affected fetus. *Am J Med Genet*. 1987;26(3):689–698. doi: https://doi.org/10.1002/ajmg.1320260324
14. Decarlis S, Agostoni C, Ferrante F, et al. Combined hyperlipidaemia as a presenting sign of cholesteryl ester storage disease. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32 Suppl 1:S11–S13. doi: https://doi.org/10.1007/s10545-008-1027-2
15. Riva S, Spada M, Sciveres M, et al. Hepatocarcinoma in a child with cholesterol ester storage disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40(9):784. doi: https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.01.009

16. Hamilton J, Jones I, Srivastava R, Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta*. 2012;413(15-16):1207–1210. doi: https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.03.019
17. Lukacs Z, Barr M, Hamilton J. Best practice in the measurement and interpretation of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta*. 2017;471:201–205. doi: https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.05.027
18. Hoffman EP, Barr ML, Giovanni MA, et al. Lysosomal Acid Lipase Deficiency. 2015 Jul 30 [Updated 2016 Sep 1]. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305870. Accessed on July 13, 2023.
19. Quinn AG, Burton B, Deegan P, et al. Sustained elevations in LDL cholesterol and serum transaminases from early childhood are common in lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2014;111(2):S89. doi: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.12.215
20. Cohen JL, Burfield J, Valdez-Gonzalez K, et al. Early diagnosis of infantile-onset lysosomal acid lipase deficiency in the advent of available enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):198. doi: https://doi.org/10.1186/s13023-019-1129-y
21. Al Essa M, Nounou R, Sakati N, et al. Wolman's disease: The King Faisal Specialist Hospital and Research Centre experience. *Ann Saudi Med*. 1998;18(2):120–124. doi: https://doi.org/10.5144/0256-4947.1998.120
22. Карпищенко А.И., Москалев А.В., Кузнецов В.В., Жерегеля С.Н. *Клиническая лабораторная диагностика заболеваний печени и желчевыводящих путей*: руководство для врачей / под ред. А.И. Карпищенко. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. — 464 с. — doi: https://doi.org/10.33029/9704-5256-1-LIV-2020-1-464 [Karpishchenko AI, Moskalev AV, Kuznetsov VV, Zheregelya SN. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika zabolevanii pecheni i zhelchevyvodyashchikh putei*: Guide for doctors. Karpishchenko AI, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 464 p. (In Russ). doi: https://doi.org/10.33029/9704-5256-1-LIV-2020-1-464]
23. Tolar J, Petryk A, Khan K, et al. Long-term metabolic, endocrine, and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(1):21–27. doi: https://doi.org/10.1038/bmt.2008.273
24. Kohli R, Ratziu V, Fiel MI, et al. Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group. *Mol Genet Metab*. 2020;129(2):59–66. doi: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.11.004
25. Hůlková H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology*. 2012;60(7):1107–1113. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04164.x
26. Harrison SA. Management of Lysosomal Acid Lipase Deficiency for the Gastroenterologist and Hepatologist. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016;12(5):331–333.
27. Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG, et al. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):25. doi: https://doi.org/10.1186/s13023-017-0587-3
28. 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;373(11):1010–1020. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501365
29. Abel F, Arnoux JB, Kostyleva M, et al. Benefit of Sebelipase Alfa in Children and Adults With Lysosomal Acid Lipase Deficiency Based on Analysis of Efficacy Overall and by Baseline Alanine Aminotransferase Level. *J Hepatol*. 2016;64(2):298–299. doi: https://doi.org/10.1016/S0168-8278(16)00382-2
30. 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: https://doi.org/10.2147/TACG.S86760
31. 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;61(5):1135–1142. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.022
32. Maciejko JJ. Managing Cardiovascular Risk in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(3):217–231. doi: https://doi.org/10.1007/s40256-017-0216-5
33. Strebinger G, Müller E, Feldman A, Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency — early diagnosis is the key. *Hepat Med*. 2019;11:79–88. doi: https://doi.org/10.2147/HMER.S201630
34. Dixon DB. Non-Invasive Techniques in Pediatric Dyslipidemia. In: *Endotext*. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020.
35. Zharkova M, Nekrasova T, Ivashkin V, et al. Fatty Liver and Systemic Atherosclerosis in a Young, Lean Patient: Rule Out Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Case Rep Gastroenterol*. 2019;13(3):498–507. doi: https://doi.org/10.1159/000504646
36. Erwin AL. The role of sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(7):553–562. doi: https://doi.org/10.1177/1756283X17705775
37. *Венозный доступ*: методические руководства. — Минздрав России; 2019. — 82 с. [*Venoznyi dostup*: Guidelines. Ministry of Health of Russian Federation; 2019. 82 p. (In Russ).] Доступно по: https://msestra.ru/download/file.php?id=4763. Ссылка активна на 18.07.2023.
38. Себелипаза альфа. Регистрационное удостоверение № ЛП-004513. Дата регистрации: 31.10.2017 // *Государственный реестр лекарственных средств*: официальный сайт. [Sebelipase alfa. Registration certificate No. ЛП-004513. Registration date: Ocrober 31, 2017. In: *State Register of Medicines*: official website. (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1eaa9c5e-20c6-4a75-a48c-44f5271fcf4d. Ссылка активна на 14.07.2023.
39. Jones SA, AlSayed M, Broomfield AA, et al. Management guidelines for infantile onset lysosomal acid lipase deficiency (LALD). *Mol Genet Metab*. 2018;123(2):S72–S73. doi: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.12.180
40. Malinová V, Balwani M, Sharma R, et al. Sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency: 5-year treatment experience from a phase 2 open-label extension study. *Liver Int*. 2020;40(9):2203–2214. doi: https://doi.org/*10.1111/liv.14603*
41. *Attachment 2 KANUMA — Sebelipase — Alexion Pharmaceuticals Australia Pty Ltd — PM-2016-01313-1-3 — Extract from the CER FINAL 14 June 2018*. Available online: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-sebelipase-alfa-180614-cer.pdf. Accessed on July 13, 2023.
42. Pastores GM, Hughes DA. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Therapeutic Options. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:591–601. doi: https://doi.org/10.2147/DDDT.S149264
43. Gramatges MM, Dvorak CC, Regula DP, et al. Pathological evidence of Wolman's disease following hematopoietic stem cell transplantation despite correction of lysosomal acid lipase activity. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(7):449–450. doi: https://doi.org/10.1038/bmt.2009.57
44. Stein J, Garty BZ, Dror Y, et al. Successful treatment of Wolman disease by unrelated umbilical cord blood transplantation. *Eur J Pediatr*. 2007;166(7):663–666. doi: https://doi.org/10.1007/s00431-006-0298-6
45. Yanir A, Allatif MA, Weintraub M, Stepensky P. Unfavorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation in two siblings with Wolman disease due to graft failure and hepatic complications. *Mol Genet Metab*. 2013;109(2):224–226. doi: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.03.007
46. Лобанова Е.В., Лаврова А.Е., Коновалова Е.Ю. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы у ребенка 5 лет // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2017. — Т. 96. — № 6. — С. 183–186. [Lobanova EV, Lavrova AE, Konovalova EYu, et al. Deficiency of lysosomal acid lipase in a 5 years old child. *Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2017;96(6):183–186. (In Russ).]
47. Kale AS, Ferry GD, Hawkins EP. End-stage renal disease in a patient with cholesteryl ester storage disease following successful liver transplantation and cyclosporine immunosuppression. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;20(1):95–97. doi: https://doi.org/10.1097/00005176-199501000-00016
48. Ambler GK, Hoare M, Brais R, et al. Orthotopic liver transplantation in an adult with cholesterol ester storage disease. *JIMD Rep*. 2013;8:41–46. doi: https://doi.org/10.1007/8904_2012_155
49. Bernstein DL, Lobritto S, Iuga A, et al. Lysosomal acid lipase deficiency allograft recurrence and liver failure- clinical outcomes of 18 liver transplantation patients. *Mol Genet Metab*. 2018;124(1):11–19. doi: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.010

Статья поступила: 10.07.2023, **принята к печати:** 11.08.2023
The article was submitted 10.07.2023, **accepted for publication** 11.08.2023

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Настоящие рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

Настоящие рекомендации устанавливают виды, объем и индикаторы качества медицинской помощи пациентам при ДЛКЛ и были рассмотрены 1–2 июня 2018 г. в рамках Научно-практического конгресса «Орфанные болезни» в Москве.

Клинические рекомендации созданы на основании систематического обзора литературы 1992–2019 гг. Medline (PubMed version), Embase (Dialog version) и Cochrane Library databases современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению пациентов с метаболическими болезнями.

ДЛКЛ относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований, и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Оценка качества доказательств и силы рекомендаций применения медицинских технологий проводилась в соответствии с унифицированной шкалой, приведенной в табл. 1–3.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

1. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи).
2. Врачи-педиатры.
3. Врачи-гастроэнтерологи.
4. Врачи-терапевты.
5. Врачи-генетики.
6. Врачи лабораторные генетики.
7. Врачи-кардиологи.
8. Врачи-кардиологи детские.
9. Врачи-неврологи.
10. Врачи-рентгенологи.
11. Врачи функциональной диагностики.
12. Медицинские психологи.
13. Студенты медицинских вузов.
14. Обучающиеся в ординатуре.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Table 1. Scale of assessment of levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 2. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, curative, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай – контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 3. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными))

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.