

Клинические рекомендации

Другие нарушения накопления липидов (Дефицит лизосомной кислой липазы)

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем: E75.5

Возрастная группа: Дети/взрослые

Год утверждения: 202_

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация медицинских генетиков
- Союз педиатров России
- Российская гастроэнтерологическая ассоциация

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.6.1 Клиническая картина при инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана)	9
1.6.2 Клиническая картина при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ).....	11
1.6.3 Заболевания со сходной с ДЛКЛ клинической картиной	12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	12
2.1 Жалобы и анамнез	12
2.2 Физикальное обследование	13
2.2.1 Физикальное обследование при инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана)	13
2.2.2 Физикальное обследование при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ), с дебютом в возрасте старше 1 года	13
2.3 Лабораторные диагностические исследования	14
2.3.1 Лабораторные диагностические исследования при инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана)	14

2.3.2 Лабораторные диагностические исследования при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ).....	16
2.4 Инструментальные диагностические исследования	18
2.4.1 Инструментальные диагностические исследования при инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана).....	18
2.4.2 Инструментальные диагностические исследования при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ), с дебютом в возрасте старше 1 года.....	19
2.5 Иная диагностика	22
2.5.1 Иная диагностика при инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана)	22
2.5.2 Иная диагностика при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ).....	22
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	23
3.1 Патогенетическое лечение.....	23
3.1.1 Патогенетическое лечение при инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана)	23
3.1.2 Патогенетическое лечение при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ), с дебютом.....	25
3. 2 Симптоматическое лечение.....	26
3.2.1 Симптоматическое лечение при инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана)	26
3.2.2 Симптоматическое лечение при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ).....	27
3.3 Хирургическое лечение	29
3.3.1 Хирургическое лечение при инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана) .	29
3.2.2 Хирургическое лечение при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ), с дебютом в возрасте старше 1 года	29
3.4 Паллиативная помощь	30
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	30

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	30
5.1 Пренатальная диагностика ДЛКЛ.....	30
6. Организация медицинской помощи	31
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	33
Критерии оценки качества медицинской помощи	34
Список литературы.....	36
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	39
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	43
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	46
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	49
Приложение В. Информация для пациента	50
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	56
Приложение Г1 Сравнение проявлений болезни Вольмана и болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ).....	56
Приложение Г2. Дифференциальная диагностика НАЖБП и ДЛКЛ	57
Приложение Г3. Забор биоматериала для диагностики в пятнах крови.....	57
Приложение Г4. Рекомендованные объемы введения себелипазы альфа**	59
Приложение Г5. Расшифровка примечаний	59

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АпоВ - аполипопротеин В
БНЭХ – болезнь накопления эфиров холестерина
ГМГ-КоА - гидроксиметилглутарил-коэнзим А
ДЛКЛ - дефицит лизосомной кислой липазы
КИМ - комплекс интима медиа
ЛКЛ - лизосомная кислая липаза
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
МРТ – магнитно-резонансная томография
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПОЛ – перекисное окисление липидов
СРЭСБ - стеринный регуляторный элемент связывания белков
ТГ – триглицериды
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
УДХК - урсодезоксихолевая кислота
УЗДГ- ультразвуковая доплерография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФЗТ – ферментная заместительная терапия
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ - электрокардиограмма
ЭХ – эфиры холестерина
ЭХО-КГ- эхокардиография

Термины и определения

Лизосомные болезни накопления – группа наследственных моногенных заболеваний, связанных с нарушением функции лизосом.

Ферментная заместительная терапия – лечение, заключающееся во введении ферментов (в том числе и рекомбинантных) пациентам с наследственным дефектом метаболизма.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ДЛКЛ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание связано с мутациями гена *LIPA*, который картирован на 10 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 с.894G>A (E8SJM-1G> A), является причиной заболевания в более чем половине 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, и триглицериды не распадаются и накапливаются в лизосомах. Соответствующий недостаток свободного холестерина в клетке приводит к СРЭСБ-опосредованной стимуляции эндогенного синтеза холестерина ингибированию

гидроксиметилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазой и эндоцитоза посредством рецепторов 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 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 органах и тканях, в первую очередь в печени, селезенке, надпочечниках, ворсинах кишечника, костном мозге, лимфатических узлах, в макрофагах ретикуло-эндотелиальной системы, что обуславливает полисистемные проявления болезни.

При болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ) – более благоприятном течении ДЛКЛ – *in vitro* определяется остаточная активность ЛКЛ в диапазоне 1-12% от нормы [1-4].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Распространенность ДЛКЛ варьиабельна в зависимости от факторов этнической принадлежности и географического положения. Считается, что частота ДЛКЛ составляет в среднем 1:40000 – 1:300000 живых новорожденных [3]. Частота встречаемости младенческой формы заболевания в 2-2,5 раза ниже и составляет 1 на 100 000-500 000 живорожденных новорожденных [5 – 7]. Исследования по изучению частоты встречаемости ДЛКЛ в России проводились в г. Москва. Данный показатель составил примерно 1:70 000 новорожденных [8].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Согласно МКБ10, заболевание относится к классу IV, болезням эндокринной системы, расстройству питания и нарушению обмена веществ, E75.5 - Другие нарушения накопления липидов.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют две основные формы ДЛКЛ (приложение Г1):

- инфантильная (болезнь Вольмана) - с манифестацией в младенческом возрасте
- болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ), с дебютом в возрасте старше 1 года (наиболее часто в 2-5 лет) [3].

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

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ДЛКЛ представляет собой различные фенотипы от быстро прогрессирующей 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].

1.6.1 Клиническая картина при инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана)

Инфантильная форма ДЛКЛ (болезнь Вольмана, БВ) – редкое быстро прогрессирующее заболевание, проявляющееся с первых месяцев жизни, приводящее к развитию печеночной недостаточности и летальному исходу в возрасте до 1 года [9].

Наиболее характерными признаками БВ являются гастроинтестинальные проявления, включающие рвоту, диарею и/или стеаторею. Часто выявляется увеличение объема живота за счет вздутия кишечника, гепатомегалии и/или гепатоспленомегалии, а также потеря веса с развитием гипотрофии и, в тяжелых случаях, кахексии. Кроме того, для этих пациентов характерна интермиттирующая лихорадка, вялость, астения и гиперрефлексия [2, 9,10]. У пациентов развивается анемия и тромбоцитопения.

Особенностью БВ является увеличение и кальцификация надпочечников, встречающаяся 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 [11]. 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, 9].

Макроскопически печень значительно увеличена, желтого цвета с жирной поверхностью среза. Гепатоциты и клетки Купфера во всех зонах долики 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 экспрессия 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 [3,10].

Описаны случаи БВ с манифестацией во внутриутробном периоде в виде некроза надпочечников, полигидроамниона, накопления эфиров холестерина (ЭХ) в органах и тканях и микровезикулярного стеатоза печени [12]. БВ может быть причиной внутриутробной гибели плода. При аутопсии на 17-й неделе беременности продемонстрировано накопление липидов в гепатоцитах и синцитиотрофобластах, а также некроз в надпочечниковой железе плода [9].

У пациентов с БВ быстро развивается печеночная недостаточность с исходом в цирроз печени. У пациентов определяется гепатомегалия или гепатоспленомегалия, в биохимическом анализе крови - выраженное повышение уровня трансаминаз, значительное увеличение билирубина, синдром холестаза. Часто встречающимся

лабораторным признаком при БВ является повышение уровней лактатдегидрогеназы и сывороточного ферритина наряду со снижением гемоглобина, а также признаки гипокоагуляции. При исследовании липидного профиля выявляется дислипидемия: повышение общего холестерина, описанное у 81-90% пациентов, за счет ЛПНП (в 95% случаев); снижение ЛПВП - у 85-89% пациентов; повышение ТГ - у 48% пациентов [2, 9].

1.6.2 Клиническая картина при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ)

Заболевание дебютирует в возрасте старше одного года. БНЭХ характеризуется более медленным прогрессированием и, как правило, отсутствием неврологической симптоматики. ДЛКЛ является мультисистемным заболеванием, симптомы могут быть обусловлены поражением различных органов. Основными мишенями являются печень, селезенка, ЖКТ, почки, сосуды. Медиана появления первых клинических симптомов заболевания составляет 5 лет, но возможна манифестация и во взрослом возрасте [13].

Заболевание проявляется гепатомегалией (больше за счет правой доли печени), связанной с накоплением ЭХ в гепатоцитах и клетках Купфера, синдромом цитолиза, дислипидемией. По мере прогрессирования заболевания формируется фиброз и цирроз печени с развитием печеночной недостаточности.

Увеличение селезенки обусловлено отложением ЭХ в макрофагах и прогрессированием цирроза печени с формированием портальной гипертензии, что сопровождается нарастанием признаков гиперспленизма (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Спленомегалия определяется у 74% пациентов [2, 13].

Дислипидемия проявляется повышением в сыворотке крови уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов при нормальном или низком уровне холестерина липопротеинов высокой плотности (гиперлипидемия 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 статинами гиперхолестеринемия сохраняется у четверти, а высокий уровень ЛПНП – у половины больных. При анализе аполипопротеинограммы у большинства пациентов выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП — apoB.

Синдром цитолиза - увеличение уровня АСТ и 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 наблюдается диарея, боли в животе, стеаторея разной степени выраженности.

При прогрессировании болезни развивается фиброз и цирроз печени, проявляющийся гепатоспленомегалией, желтухой, асцитом, варикозным расширением вен пищевода [2, 10]. Имеются сведения о 2 случаях развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне БНЭХ [14].

Кальцификация надпочечников, описана лишь у 5% пациентов с БНЭХ [2, 13]. Вследствие раннего развития атеросклероза часто наблюдаются ИБС, аневризма аорты и ОНМК 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 НАЖБП и ДЛКЛ (БНЭХ). Сочетание 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, криптогенным циррозом печени, увеличением АЛТ, АСТ в сыворотке крови, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, повышением липопротеидов низкой плотности и неполным ответом на терапию статинами (Приложение Г2) [2, 13].

1.6.3 Заболевания со сходной с ДЛКЛ клинической картиной

Дифференциальная диагностика ДЛКЛ проводится с другими лизосомными болезнями накопления - болезнью Ниманна-Пика тип А, В, С, болезнью Гоше, ганглиозидозами, а также нарушениями обмена гликогена, жирных кислот, желчных кислот, болезнью Вильсона-Коновалова, семейной гиперхолестеринемией, неалкогольной жировой болезнью печени [1, 13].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз ДЛКЛ устанавливается на основании совокупности анамнестических и клинических данных, результатов лабораторного исследования (биохимического, молекулярно-генетического анализов и энзимодиагностики).

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано 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».

2.2 Физикальное обследование

2.2.1 Физикальное обследование при инфантильной форме ДЛКЛ (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 сердечной недостаточности.

2.2.2 Физикальное обследование при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ), с дебютом в возрасте старше 1 года

При осмотре необходимо обратить внимание на следующие клинические проявления:

- увеличение размеров печени;
- увеличение размеров селезенки.

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

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1 Лабораторные диагностические исследования при инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана)

- Всем пациентам с подозрением на инфантильную форму ДЛКЛ (болезнь Вольмана) для верификации диагноза рекомендовано определение активности лизосомной кислой липазы в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге, [17,18].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: *Определение активности ЛКЛ в сухих пятнах крови позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз ДЛКЛ и является «золотым стандартом» диагностики этого заболевания. Правила забора крови на карточку-фильтр приведены в Приложении ГЗ.*

- Пациентам, у которых выявлено снижение активности ЛКЛ в пятне крови рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования (выявление мутаций гене LIPA) [3,15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5).

Комментарий: *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 генотипическая 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.*

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови (Общего (клинического) анализа крови развернутого) всем пациентам с подозрением на инфантильную форму ДЛКЛ (болезнь Вольмана) для выявления анемии, лейкопении, тромбоцитопении [9,13,15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5).

Комментарии:

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 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.

- Рекомендован биохимический анализ крови всем пациентам с БВ как при диагностике, так и в процессе динамического наблюдения для определения функционального состояния печени, которая является одним из органов-мишеней при БВ, и выявления дислипидемии в крови. Определяют аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), общий и прямой билирубин, холестерин, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в крови (ЛПВП), триглицериды, альбумин, гаммаглутамилтрансферазу, активность щелочной фосфатазы в крови [15,16].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5)

Комментарии: *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 - аполипопротеина В.*

Учитывая крайнюю редкость встречаемости БВ, ранний дебют, позднюю диагностику и тяжелое течение болезни достоверных данных о необходимой частоте проведения исследования нет. Частота исследования биохимического анализа крови диктуется состоянием пациента. При диагностике оценивается аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий и прямой билирубин, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды . В динамике оценивают показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общий и прямой

билирубин, общий холестерин (не менее 1 раза в неделю), ЛПНП, ЛПВП, триглицериды (не менее 1 раза в месяц).

- Детям первого года жизни с подозрением на БВ рекомендовано определение уровня лактатдегидрогенезы (ЛДГ), ферритина и С-реактивного белка [9].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5).

Комментарии: у пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ определяется повышение уровня ЛДГ, ферритина.

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

- Рекомендовано всем пациентам с БВ при диагностике и далее в динамике исследование коагулограммы с целью контроля синтетической функции печени и своевременного предупреждения осложнений, связанных с нарушением гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время в крови, фибриноген, протромбиновое (тромбопластиновое) время в крови или в плазме, международное нормализованное отношение (МНО) [10, 37].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5)

- Рекомендовано пациентам с БВ лабораторная оценка функции надпочечников с целью своевременной диагностики надпочечниковой недостаточности и назначения заместительной терапии, при выявлении признаков кальцификации надпочечников [15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5)

Комментарии: при выявлении признаков надпочечниковой недостаточности рекомендовано (Исследование уровня общего кортизола в крови, Исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови, Исследование уровня глюкозы в крови, Определение рениновой активности плазмы крови, Исследование уровня натрия в крови, Исследование уровня калия в крови)

2.3.2 Лабораторные диагностические исследования при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ)

- Всем пациентам с подозрением на БНЭХ для верификации диагноза рекомендовано определение активности лизосомной кислой липазы в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге [17, 18].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств– 5).

Комментарий: *Определение активности ЛКЛ в сухих пятнах крови позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз ДЛКЛ и является «золотым стандартом» диагностики этого заболевания. Правила забора крови на карточку-фильтр приведены в Приложении ГЗ.*

- Пациентам, у которых выявлено снижение активности ЛКЛ, рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования (выявление мутаций гене LIPA) [3,15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5).

Комментарий: *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.*

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови (Общего (клинического) анализа крови развернутого) всем пациентам с подозрением на БНЭХ и далее в динамике, в среднем, не реже 1 раза в 6 месяцев с целью выявления анемии, лейкопении, тромбоцитопении [9,13,15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5).

Комментарий: *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 иметь как алиментарный дефицитный характер, так и являться следствием гиперспленизма. Тромбоцитопения является следствием гиперспленизма при формировании портальной гипертензии, наряду с этим описаны случаи вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.*

- Рекомендован биохимический анализ крови всем пациентам с БНЭХ при диагностике и в процессе динамического наблюдения, в среднем, каждые 3-6 мес. для определения функционального состояния печени, которая является одним из органов-

мишенной при ДЛКЛ, и определения дислипидемии в крови. Исследуют аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), общий и прямой билирубин, холестерин, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в крови (ЛПНП), уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в крови (ЛПВП), триглицериды, альбумин, гаммаглутамилтрансферазу, активность щелочной фосфатазы в крови [15, 16, 38].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5)

Комментарии: 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 - аполипопротеина В.

- Рекомендовано исследование уровня мочевины, креатинина в сыворотке крови с определением скорости клубочковой фильтрации всем пациентам с БНЭХ при диагностике заболевания и при динамическом наблюдении, в среднем каждые 6-12 месяцев с целью контроля функции почек и своевременной диагностики ее нарушения [38].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5)

- Рекомендовано всем пациентам с БНЭХ при диагностике и далее, с целью контроля синтетической функции печени и своевременного предупреждения осложнений, связанных с нарушением гемостаза ежегодно исследование коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время в крови, фибриноген, протромбиновое (тромбопластиновое) время в крови или в плазме, международное нормализованное отношение (МНО) [10, 38].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

2.4.1 Инструментальные диагностические исследования при инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана)

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)) и забрюшинного пространства (в т.ч., Ультразвуковое исследование надпочечников), а также Дуплексное сканирование сосудов печени (Дуплексное сканирование сосудов гепатобиллиарной зоны), Дуплексное сканирование сосудов селезенки всем пациентам с

подозрением на БВ и после лабораторного подтверждения диагноза с целью контроля состояния внутренних органов [2, 9, 13, 15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5).

Комментарии: УЗИ брюшной полости позволяют выявить увеличение печени и селезенки, определить диаметр воротной и селезеночной вен, наличие стеатоза, фиброза или цирроза печени, кальцификатов надпочечников.

Частота проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного) и забрюшинного пространства (в т.ч., ультразвукового исследование надпочечников) диктуется состоянием пациента, но частота не менее 1 раза в месяц)

- Рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) пациентам с БВ после лабораторного подтверждения диагноза при наличии признаков портальной гипертензии, ультразвуковых признаках нарастания размеров селезенки и расширения воротной и селезеночной вен [15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5).

Комментарии: проведение ЭГДС у пациентов с фиброзом печени, признаками портальной гипертензии необходимо для оценки степени варикозного расширения вен пищевода и угрозы кровотечения

- Не рекомендована биопсия печени в качестве рутинного метода для подтверждения диагноза БВ [15, 19].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 4).

Комментарии: 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» клетки Купфера, признаков фиброза и цирроза печени [13, 19].

Предпочтительно использование неинвазивных методик, например, эластографии печени (Эластометрии печени), магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости [39].

2.4.2 Инструментальные диагностические исследования при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ), с дебютом в возрасте старше 1 года

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)) и забрюшинного пространства, а также Дуплексное сканирование сосудов печени

(Дуплексное сканирование сосудов гепатобиллиарной зоны), Дуплексное сканирование сосудов селезенки всем пациентам с подозрением на БНЭХ и после лабораторного подтверждения диагноза с целью динамического контроля состояния внутренних органов [2, 9, 13, 15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5).

Комментарии: УЗИ печени и селезенки позволяют выявить увеличение печени и реже селезенки, наличие стеатоза, фиброза или цирроза печени. УЗИ забрюшинного пространства, в т.ч., УЗИ надпочечников может выявить кальцификаты надпочечников (у пациентов с БНЭХ – крайне редко, не более 5%).

- Рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости и/или эластографии печени (эластометрии печени) пациентам с БНЭХ после лабораторного подтверждения диагноза с целью контроля состояния печени при проведении ФЗТ [21 – 26, 38].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств– 2).

Комментарии: проведение количественной оценки жировой дистрофии печени (по МРТ) необходимо для последующего контроля эффективности ФЗТ. Частота исследований в среднем: МРТ органов брюшной полости – 1р/год, эластографии печени – 1р/6 мес.

- Рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) пациентам с БНЭХ после лабораторного подтверждения диагноза при наличии признаков портальной гипертензии, ультразвуковых признаках нарастания размеров селезенки и расширения воротной и селезеночной вен [15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5).

Комментарии: проведение ЭГДС у пациентов с фиброзом печени, признаками портальной гипертензии необходимо для оценки степени варикозного расширения вен пищевода и угрозы кровотечения

- Рекомендовано пациентам с БНЭХ проведение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭХОКГ) для оценки состояния сердечно-сосудистой системы, в среднем, каждые 1-2 года при наличии атеросклероза и каждые 2-5 лет – у стабильных пациентов [38, 2].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5).

Комментарий:

При наличии аритмии необходимо проведение суточного мониторирования ЭКГ (Холтеровское мониторирование), по показаниям - стресс-теста (Электрокардиография

с физической нагрузкой) в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с атеросклерозом и аритмией.

- Всем пациентам с установленным диагнозом БНЭХ рекомендовано проведение ультразвукового доплерографического анализа сосудов головы и шеи: УЗИ брахиоцефальных структур (брахиоцефальный ствол, общая, внутренняя и наружная сонная артерии, позвоночная и подключичные артерии: оценка их диаметра, стенок, скорости кровотока, наличия/отсутствия их стенозирования, толщины комплекса интим-медиа (КИМ) для диагностики атеросклероза и оценки степени его выраженности [13, 15, 20, 38, 40, 41].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5)

Комментарий: согласно приказу от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: 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 артерий [38].

- Рекомендовано взрослым пациентам с БНЭХ проведение при необходимости, по заключению кардиолога в соответствии с общими принципами подхода к диагностике атеросклероза, компьютерно-томографической ангиографии сосудов головы (Компьютерно-томографическая ангиография сосудов головного мозга) и шеи (Компьютерно-томографическая ангиография брахиоцефальных артерий) для оценки состояния сердечно-сосудистой системы [38].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств–5)

- Не рекомендована биопсия печени в качестве рутинного метода для подтверждения диагноза БНЭХ [15, 19].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5).

Комментарий: 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» клетки Купфера, признаков фиброза и цирроза печени [13, 19].

Предпочтительно использование неинвазивных методик, например, эластографии печени (эластометрии печени), магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости [39].

2.5 Иная диагностика

2.5.1 Иная диагностика при инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана)

- Рекомендуется в ведении пациентов с БВ на всех этапах использовать мультидисциплинарный подход в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [39, 42, 15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5)

Комментарий: *пациентов с БВ наблюдает врач-гастроэнтеролог (и/или врач-педиатр), а также врач-генетик, необходима консультация врача-диетолога с целью назначения низкожировой диеты, коррекции мальабсорбции (подбор специализированной диеты с ограничением животных жиров, а в ряде ситуаций и парентерального питания.) [2,15], консультация врача - кардиолога детского с целью оценки нарушений сердечно-сосудистой системы и терапии [2,13,15,20,26], врача - невролога с целью оценки нарушений нервной системы [14], консультация врача-трансплантолога при наличии показаний для проведения трансплантации печени. В жизнеугрожающих состояниях необходимо участие врача-анестезиолога-реаниматолога.*

- Пациентам с установленным диагнозом БВ и наличием изменений в надпочечниках рекомендована консультация врача-эндокринолога с целью оценки функции надпочечников и своевременного назначения гормонозаместительной терапии [15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5)

2.5.2 Иная диагностика при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ)

- Рекомендуется при ведении пациентов с БНЭХ на всех этапах использовать мультидисциплинарный подход в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [15, 38, 39, 42].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5)

Комментарий: *пациентов с БНЭХ наблюдает врач-гастроэнтеролог, врач-терапевт (в детской практике врач-педиатр), а также врач-генетик, необходима консультация врача-диетолога с целью назначения низкожировой диеты (подбор специализированной диеты с ограничением животных жиров) [2, 15], консультация врача - кардиолога (кардиолога детского) с целью оценки нарушений сердечно-сосудистой системы и*

терапии (оценка сосудистого риска, назначение лечения, первично и в последующем каждые 6 месяцев) [2, 13, 15, 20, 26], консультация врача-трансплантолога при наличии показаний для трансплантации печени. При наличии неврологических нарушений: консультация врача-невролога (первично и далее ежегодно). В жизнеугрожающих состояниях необходимо участие врача-анестезиолога-реаниматолога.

- Консультации других специалистов пациентам с подозрением на БНЭХ или с установленным диагнозом рекомендуются по показаниям [15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

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

3.1 Патогенетическое лечение

3.1.1 Патогенетическое лечение при инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана)

- Рекомендовано проведение ферментной заместительной терапии (ФЗТ) всем пациентам с установленным диагнозом БВ 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 [21-25].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств– 3).

Комментарии: Препаратом для ФЗТ является Себелипаза альфа**. В 1 мл раствора содержится себелипазы альфа** 2 мг. Это рекомбинантная форма человеческой лизосомной кислой липазы, 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. Введение осуществляется через периферический венозный катетер (катетер периферический) или через порт-систему (порт инфузионный/инъекционный, имплантируемый***), которые устанавливаются согласно методическим руководствам «Венозный доступ, 2019 (<https://msestra.ru/download/file.php?id=4763>) с использованием необходимых лекарственных средств. Порт-системы устанавливаются согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации от 31.12.2018 № 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 месяцев рекомендуемая начальная доза составляет 1 мг/кг, в последующем - 3 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю [Инструкция по медицинскому применению препарата Канума. (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=728812e8-af8a-4553-b8a1-13ba49df718c&dt= (дата обращения: 05.06.2020)].

В зависимости от клинического ответа следует рассмотреть возможность постепенного увеличения дозировки до 5 мг/кг 1 раз в неделю. Именно эти дозы позволяют быстро купировать тяжелые осложнения заболевания [21, 43].

Необходимый объем препарата медленно разводят в нужном объеме физиологического раствора согласно весу (приложение Г4). Весь необходимый объем раствора должен быть введен не менее чем в течение 2 часов.

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

Необходим мониторинг основных параметров течения заболевания.

- Рекомендовано проведение медикаментозной премедикации (антигистаминными препаратами для системного применения (хлоропирамин**) и/или нестероидными противовоспалительными и противоревматическими препаратами (ибупрофен**)/препаратами группы другие анальгетики и антипиретики (парацетамол**))

при появлении побочных аллергических реакций с последующей инфузией себелипазы альфа**[21-25].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств– 3)

Комментарии: у пациентов с БВ, получающих ФЗТ, как и при в/в введении любого другого белкового препарата, могут развиваться побочные реакции (лихорадка, озноб, рвота, крапивница, тяжелые реакций гиперчувствительности аллергического типа), происходящие во время инфузии или в течение дня после проведения инфузии. При появлении побочных реакций во время/после инфузии рекомендуется соответствующее лечение, при котором необходимо следовать современным рекомендациям

3.1.2 Патогенетическое лечение при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ), с дебютом

- Рекомендовано проведение ферментной заместительной терапии (ФЗТ) 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 [21-25].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств– 3).

Комментарии: Препаратом для ФЗТ является Себелипаза альфа**. В 1 мл раствора содержится себелипазы альфа** 2 мг. Это рекомбинантная форма человеческой лизосомной кислой липазы, 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. Введение осуществляется через периферический венозный катетер (катетер периферический) или через порт-систему (порт инфузионный/инъекционный, имплантируемый***), которые устанавливаются согласно методическим руководствам «Венозный доступ, 2019 (<https://msestra.ru/download/file.php?id=4763>) с использованием необходимых лекарственных средств. Порт-системы устанавливаются согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации от 31.12.2018 № 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».

Детям старше 6 месяцев и взрослым препарат вводят из расчета 1 мг/кг каждые 2 недели. Необходимый объем препарата медленно разводят в нужном объеме физиологического раствора согласно весу (приложение Г4). Весь необходимый объем раствора должен быть введен не менее чем в течение 2 часов.

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

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 наблюдении, начинать их лечение необходимо при появлении первых симптомов болезни.

- Рекомендовано проведение медикаментозной премедикации (антигистаминными препаратами для системного применения и/или нестероидными противовоспалительными и противоревматическими препаратами (ибупрофен**)/препаратами группы другие анальгетики и антипиретики (парацетамол**)) при появлении побочных аллергических реакций с последующей инфузией себелипазы альфа** [21-25].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств– 3)

Комментарии: у пациентов с БВ, получающих ФЗТ, как и при в/в введении любого другого белкового препарата, могут развиваться побочные реакции (лихорадка, озноб, рвота, крапивница, тяжелые реакции гиперчувствительности аллергического типа), происходящие во время инфузии или в течение дня проведения инфузии. При появлении побочных реакций во время/после инфузии рекомендуется соответствующее лечение, при котором необходимо следовать современным рекомендациям.

3. 2 Симптоматическое лечение

Включает назначение диетотерапии, лечение сопутствующей патологии.

3.2.1 Симптоматическое лечение при инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана)

- При заболеваниях печени при наличии синдрома цитолиза и холестаза рекомендовано назначение препаратов с гепатопротективным действием: препараты урсодезоксихолевой кислоты** (УДХК) [27].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5)

Комментарии: *гепатопротекторы - лекарственные средства, улучшающие метаболические процессы в печени, повышающие ее устойчивость к патогенным воздействиям. Препараты УДХК** обладают гепатопротективным и антихолестатическим действием [27].*

- Рекомендовано назначение поливитаминных препаратов в связи с недостаточным их усвоением из пищи, обусловленным нарушением кишечного всасывания у части пациентов с БВ [15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5)

Комментарии: *помимо восполнения дефицита витаминов, Витамин Е, являясь структурным компонентом липидного бислоя мембран, оказывает стабилизирующее действие на протоплазматические и субклеточные мембраны гепатоцитов. Как антиоксидант и мембраностабилизатор предупреждает нарушения со стороны состава жирных кислот в липидной фракции микросомальных мембран и, соответственно, обладает гепатопротективным действием. #Ретинол** (витамин А) тормозит синтез холестерина, подавляет перекисное окисление липидов (ПОЛ) в печени. При сочетании аскорбиновой кислоты с жирорастворимыми витаминами отмечается потенцирование антиоксидантного эффекта.*

- Рекомендовано пациентам с БВ и надпочечниковой недостаточностью проведение заместительной терапии препаратами группы кортикостероиды для системного применения (минералокортикоиды и/или кортикостероиды) согласно соответствующим рекомендациям [15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5)

3.2.2 Симптоматическое лечение при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ)

- Рекомендован рацион питания со сниженным содержанием жира пациентам с БНЭХ [2,15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5)

Комментарии: *В РФ 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% - на долю легкоусвояемых.

- При заболеваниях печени при наличии синдрома цитолиза и холестаза рекомендовано назначение препаратов с гепатопротективным действием: гепатопротекторное средство растительного происхождения (расторопши пятнистой экстракт), различные прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и обмена веществ (тиоктовая кислота), препараты желчных кислот (урсодезоксихолевая кислота** (УДХК)) [27].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5)

Комментарии: гепатопротекторы - лекарственные средства, улучшающие метаболические процессы в печени, повышающие ее устойчивость к патогенным воздействиям. Препараты расторопши пятнистой обладают гепатопротективным действием, а УДХК** - гепатопротективным и антихолестатическим действием. Тиоктовая кислота участвует в процессах окисления жирных кислот в митохондриях, что помимо энергообеспечения клетки, уменьшает содержание в ней субстратов для синтеза триглицеридов.

- Рекомендовано назначение поливитаминных препаратов в связи с недостаточным их усвоением, обусловленным нарушением кишечного всасывания части пациентов с ДЛКЛ [15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5)

Комментарии: помимо восполнения дефицита витаминов, Витамин Е, являясь структурным компонентом липидного бислоя мембран, оказывает стабилизирующее действие на протоплазматические и субклеточные мембраны гепатоцитов. Как антиоксидант и мембраностабилизатор предупреждает нарушения со стороны состава жирных кислот в липидной фракции митохондриальных мембран и, соответственно, обладает гепатопротективным действием. Ретинол** (витамин А) тормозит синтез холестерина, подавляет перекисное окисление липидов (ПОЛ) в печени. При сочетании аскорбиновой кислоты с жирорастворимыми витаминами отмечается потенцирование антиоксидантного эффекта.

3.3 Хирургическое лечение

3.3.1 Хирургическое лечение при инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана)

- Пациентам с БВ на стадии декомпенсированного цирроза печени, при невозможности или неэффективности проведения патогенетической терапии рекомендовано рассмотреть вопрос о проведении трансплантации печени [15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: 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.

- Пациентам с БВ не рекомендовано проведение ТГСК в качестве первой линии терапии [44].

Уровень убедительности рекомендации С, уровень достоверности доказательств– 5

Комментарий: 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 [33 - 36].

3.2.2 Хирургическое лечение при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ), с дебютом в возрасте старше 1 года

- Пациентам с БНЭХ на стадии декомпенсированного цирроза печени, при невозможности или неэффективности проведения патогенетической терапии рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении трансплантации печени [29, 38].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: 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. Для пациентов с БНЭХ, основной причиной смертности которых является цирроз и

печеночная недостаточность, трансплантация печени была признана успешной тактикой лечения. Некоторые авторы подтверждают многолетнюю ремиссию после операции с восстановлением нормального роста, развития и функции печени [30 – 32].

3.4 Паллиативная помощь

Паллиативная помощь пациентам с ДЛКЛ оказывается на основании соответствующих нормативных документов (см. Приложение А3).

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

- Пациентам с ДЛКЛ (БВ, БНЭХ) и членам их семей рекомендованы консультации психолога/медицинского психолога, поскольку заболевание носит прогрессирующий характер, необходимо помочь пациенту «принять» диагноз, адаптировать его к жизни с тем, чтобы можно было максимально реализовать его способности к обучению и самостоятельной жизни в дальнейшем [15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Рекомендуются консультация врача-генетика после установления диагноза ДЛКЛ (БВ, БНЭХ) пациенту и/или его официальным представителям, с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики [15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5).

Комментарий: 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.

5.1 Пренатальная диагностика ДЛКЛ

- Рекомендуются 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 [15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств– 5).

Комментарий: пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9-11 неделе беременности и/или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 20-22 неделе беременности.

6. Организация 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 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;
- необходимости перевода пациента в другую больницу или учреждение социального обеспечения.

Принципы организации медицинской помощи пациентам с ДЛКЛ

Постановка диагноза ДЛКЛ ставит много вопросов перед родственниками пациента и перед специалистами, работающими с такими пациентами. Многочисленные проблемы, возникающие при обнаружении и развитии заболевания, для решения которых требуется 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 заболевания 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 БВ

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 наблюдает врач-гастроэнтеролог (и/или врач-педиатр), а также врач-генетик, необходима консультация врача-диетолога с целью назначения низкожировой диеты, коррекции мальабсорбции (подбор специализированной диеты с ограничением животных жиров, а в ряде ситуаций и парентерального питания.) [2,15]. Показаны консультация врача-кардиолога (кардиолога детского) с целью оценки

нарушений сердечно-сосудистой системы и назначения лечения [2,13,15,20,26], консультация 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 БНЭХ

При БНЭХ пациентов наблюдает 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.

А также врач-генетик, необходима консультация врача-диетолога с целью назначения низкожировой диеты (подбор специализированной диеты с ограничением животных жиров) [2,15], консультация врача-кардиолога (кардиолога детского) с целью оценки нарушений сердечно-сосудистой системы и терапии (оценка сосудистого риска, назначение лечения) [2,13,15,20,26], консультация врача-трансплантолога при наличии показаний для трансплантации печени. В жизнеугрожающих состояниях необходимо участие врача-анестезиолога-реаниматолога.

Другие специалисты должны привлекаться по мере возникновения специфических проблем.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

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

При болезни Вольмана без проведения ФЗТ прогноз неблагоприятный (летальный исход на 1 году жизни).

Критерии оценки качества медицинской помощи

при оказании специализированной медицинской помощи

Критерии качества при БВ

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено определение активности лизосомной кислой липазы в лейкоцитах периферической крови или пятнах высушенной крови и/или молекулярно-генетическое исследование (выявление мутаций в гене <i>LIPA</i> ,) (при постановке диагноза)	Да/ Нет
2.	Выполнено назначение ферментной заместительной терапии препаратом себелипаза альфа при отсутствии противопоказаний	Да/ Нет
3.	Выполнено определение размеров печени и селезенки, диаметра воротной и селезеночной вен по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного) и дуплексного сканирование сосудов печени (частота не менее 1 раза в месяц)	Да/ Нет
4.	Выполнено ультразвуковое исследование надпочечников при диагностике	Да/ Нет
5.	Выполнена консультация врачом-генетиком при установлении диагноза и при планировании беременности в семье	Да/ Нет
6.	Выполнена консультация врачом-педиатром и/или врачом-гастроэнтерологом при диагностике и далее не реже 1 раза в месяц	Да/ Нет
7.	Выполнен биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий и прямой билирубин, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды) (при диагностике). Выполнен биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий и прямой билирубин, общий холестерин (не менее 1 раза в неделю) , ЛПНП, ЛПВП, триглицериды (не менее 1 раза в месяц)	Да/ Нет

Критерии качества при БНЭХ

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено определение активности лизосомной кислой липазы в лейкоцитах периферической крови или пятнах высушенной крови и/или молекулярно-генетическое исследование (выявление мутаций в гене <i>LIPA</i> ,) (при постановке диагноза)	Да/ Нет
	Выполнено назначение ферментной заместительной терапии препаратом себелипаза альфа	Да/ Нет
	Выполнена ЭКГ (при диагностике и если не проводилась в предшествующие 12 месяцев)	Да/ Нет
	Выполнена ЭХОКГ (при диагностике и если не проводилась в предшествующие 12 месяцев)	Да/ Нет
	Выполнено суточное мониторирование артериального давления	Да/ Нет

	по показаниям	
	Выполнено определение размеров печени и селезенки, диаметра воротной и селезеночной вен по данным ультразвукового исследования (если не проводилось последние 12 месяцев)	Да/ Нет
	Выполнена консультация врачом-генетиком при установлении диагноза и при планировании беременности в семье	Да/ Нет
	Выполнена консультация врачом-кардиологом/врачом- детским кардиологом при наличии патологии сердечно-сосудистой системы (если не проводился последние 6 мес.)	Да/ Нет
	Выполнена консультация врачом-неврологом при наличии патологии со стороны центральной нервной системы (если не проводилась 1 раз в год.)	Да/ Нет
	Выполнен биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий и прямой билирубин, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды) (если не проводился в предшествующие 6 месяцев)	Да/ Нет
	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (если не проводился в предшествующие 6 месяцев)	Да/ Нет

Список литературы

1. Valayannopoulos, V., Mengel, E., Brassier, A. & Grabowski, G., Lysosomal acid lipase deficiency: Expanding differential diagnosis, *Molecular Genetics and Metabolism* (2016), doi: 10.1016/j.ymgme.2016.11.002
2. Bernstein DL, Hulkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol* 2013;58:1230—43.
3. Grabowski GA, Charnas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: Scriver Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, editors. *Metabolic and molecular bases of inherited disease – OMMBID*. New York: McGraw-Hill; 2014
4. Fouchier SW, Defesche JC. Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. *Curr Opin Lipidol* 2013;24:332—8.
5. Pericleous M., Kelly C., Wang T., Livingstone C. et al. Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 2, N 9. P. 670–679.
6. Santos Silva E., Klaudel-Dreszler M., Bakula A., Oliva T., Sousa T., Fernandes P.C., Tylki-Szymańska A., Kamenets E., Martins E., Socha P. Early onset lysosomal acid lipase deficiency presenting as secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: Two infants treated with sebelipase alfa. // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2018. Vol.42., N5. P.77-82.
7. Sadhukhan M., Saha A., Vara R., Bhaduri B. Infant case of lysosomal acid lipase deficiency: Wolman's disease. // *BMJ Case. Rep.* 2014. May 15. doi:10.1136/bcr-2013-202652
8. Каменец Е.А., Печатникова Н.Л., Какаулина В.С., Михайлова С.В., Строкова Т.В., Жаркова М.С., Потехин О.Е., Захарова Е.Ю. Дефицит лизосомной кислой липазы у российских больных: молекулярная характеристика и эпидемиология. *Медицинская генетика*. 2019;18(8):3-16.
9. 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.
10. Jones S.A., Vannayannopoulos V., Schneider E. et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants // *Genet. Med.* 2016. Vol. 18, N 5. P. 452–458.
11. Маевская, М. В., Ивашкин, В. Т., Жаркова, М. С., Некрасова, Т. П., Аюшева, Г. И., & Масленников, Р. В. (2016). Редкие формы неалкогольной жировой болезни печени: наследственный дефицит лизосомной кислой липазы. *Гепатология*, 3, 41–51.
12. Desai P.K., Astrin K.H., Thung S.N. et al. Cholesteryl ester storage disease: pathologic changes in an affected fetus // *Am. J. Med. Genet.* 1987. Vol. 26, N 3. P. 689–698
13. Decarlis S, Agostoni C, Ferrante F, Scarlino S, Riva E, Giovannini M. Combined hyperlipidaemia as a presenting sign of cholesteryl ester storage disease. *J Inherit Metab Dis.* 2009;2009;32:S11–3.
14. Riva S., Spada M., Sciveres M., Minervini M., Cintorino D., Maggiore G., et al. Hepatocarcinoma in a child with cholesterol ester storage disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40:784.

15. Hoffman EP, Barr ML, Giovanni MA, et al. Lysosomal Acid Lipase Deficiency. 2015 Jul 30 [Updated 2016 Sep 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305870/>
16. Quinn AG, Burton B, Deegan P, Di Rocco M, Enns GM, Guardamagna O, 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:S89
17. 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;413:1207-1210.
18. Lukacs Zoltan, Marianne Barr, John Hamilton , Best practice in the measurement and interpretation of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2, *Clinica Chimica Acta* (2016)
19. Hulkova H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology* 2012;60:1107e13.
20. Strebinger G, Müller E, Feldman A. and Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency – early diagnosis is the key *Hepat Med*. 2019; 11: 79–88.
21. Jones S.A., Rojas-Caro S., Quinn A.G., Friedman M. et al. Survival in infants treated with Sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017. Vol. 12. P.25.
22. Burton B.K., Balwani M., Feillet F. et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency // *N. Engl. J. Med*. 2015. Vol. 373. P.1010–1020.
23. Abel F., Arnoux J.B., 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. of Hepatology*. Vol. 64 (2). P.298–299.
24. Su K., Donaldson E., Sharma R. Novel treatment options for lysosomal acid lipase deficiency: critical appraisal of sebelipase alfa // *Appl Clin Genet*. 2016. Vol. 9. P. 157–167.
25. Valayannopoulos V, Malinova V, Honzik 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.
26. Maciejko, J.J. Managing Cardiovascular Risk in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Am J Cardiovasc Drugs* 17, 217–231 (2017)
27. В.Е.Новиков, Е.И.Климкина// Фармакология гепатопротекторов// Обз. клин.фармакол. лек.тер.-2005-Т.4- №1.-с.2-20.
28. Строкова Т.В., Багаева М.Э., Матинян И.А. Дефицит лизосомной кислой липазы РМЖ . 2017. 25(19):1346-1351
29. Лаврова А.Е., Коновалова Е.Ю., Давыдова Д.А., Шеляхин В.Е.,Лобанова Е.В. Дефицит лизосомной кислой липазы у ребенка 5 лет Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. Т. 96. № 6. С. 183-186.
30. Kale A. S., Ferry G. D., Hawkins E. P. End-stage renal disease in a patient with cholesteryl ester storage disease following successful liver transplantation and cyclosporine immunosuppression // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995. Vol. 20 (1). P. 95–97.
31. Ambler G. K., Hoare M., Brais R. et al. Orthotopic liver transplantation in an adult with cholesterol ester storage disease // *JIMD Rep*. 2013. Vol. 8. P. 41–46.

32. Bernstein DL, Lobritto S, Iuga A, et al. Lysosomal acid lipase deficiency allograft recurrence and liver failure - clinical outcomes of 18 liver transplantation patients. *MolGenet Metab.* 2018;124(1):11–19.
33. Gramatges MM, Dvorak C, Regula D, Enns G, Weinberg K, Agarwal R. Pathological evidence of Wolman's disease following hematopoietic stem cell transplantation despite correction of lysosomal acid lipase activity. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:449–50. [PubMed]
34. Stein J, Garty BZ, Dror Y, Fenig E, Zeigler M, Yaniv I. Successful treatment of Wolman disease by unrelated umbilical cord blood transplantation. *Eur J Pediatr.* 2007;166:663–6.
35. Tolar J, Petryk A, Khan K, Bjoraker KJ, Jessurun J, Dolan M, Kivisto T, Charnas L, Shapiro EG, Orchard PJ. Long-term metabolic, endocrine, and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43:21–7.
36. 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;109:224–6
37. Cohen JL, Burfield J, Valdez-Gonzalez K, Samuels A, Stefanatos AK, Yudkoff M, Pedro H, Ficicioglu C. Early diagnosis of infantile-onset lysosomal acid lipase deficiency in the advent of available enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Aug 14;14(1):198. doi: 10.1186/s13023-019-1129-y. PMID: 31412917; PMCID: PMC6692931.
38. Kohli R, Ratzu V, Fiel MI, Waldmann E, Wilson DP, Balwani M. 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:10.1016/j.ymgme.2019.11.004
39. Harrison SA. Management of Lysosomal Acid Lipase Deficiency for the Gastroenterologist and Hepatologist. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2016;12(5):331-333.
40. Dixon DB. Non-Invasive Techniques in Pediatric Dyslipidemia. [Updated 2020 Sep 8]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395581/>
41. Zharkova et al.: Fatty Liver and Systemic Atherosclerosis in a Young, Lean Patient: Rule Out Lysosomal Acid Lipase Deficiency Case Rep *Gastroenterol* 2019;13:498–507
42. Erwin AL. The role of sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017;10(7):553-562. doi:10.1177/1756283X17705775
43. Jones S.A., AlSayed M., Broomfield A.A. et al. Management guidelines for infantile onset lysosomal acid lipase deficiency (LALD). *Mol. Genet. Metab.* 2018;123(2):S72–S73
44. Pastores GM, Hughes DA. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Therapeutic Options. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:591-601. Published 2020 Feb 11. doi:10.2147/DDDT.S149264

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

- 1. Албегова Марина Бечербиевна**, к.м.н., заведующая консультативно-педиатрическим отделением отдела Педиатрии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. Ак. В.И. Кулакова»
- 2. Багаева Мадлена Энверовна**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии"
- 3. Байдакова Галина Викторовна**, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков.
- 4. Баранов Александр Александрович**, академик РАН, профессор, д.м.н., Почетный Президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, главный внештатный специалист педиатр Минздрава России.
- 5. Вашакмадзе Нато Джумберовна**, д.м.н., заведующая отделом редких болезней НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России
- 6. Вишнева Елена Александровна**, д.м.н., заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
- 7. Гундобина Ольга Станиславовна**, к.м.н., врач-гастроэнтеролог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУЗ ЦКБ РАН, член Союза педиатров России
- 8. Дегтярева Анна Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая отделом педиатрии, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. Ак. В.И. Кулакова», профессор кафедры неонатологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский университет).
- 9. Ежов Марат Владиславович**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК» МЗ РФ
- 10. Жаркова Мария Сергеевна**, к. м. н., заведующая отделением гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, Университетская Клиническая Больница №2, ФГАОУ ВО

- «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)
11. **Журкова Наталия Вячеславовна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник Отдел орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний, врач-генетик НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУЗ ЦКБ РАН, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
 12. **Захарова Екатерина Юрьевна**, д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).
 13. **Ивашкин Владимир Трофимович**, академик РАН, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)
 14. **Каменец Елена Анатольевна**, сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков.
 15. **Куцев Сергей Иванович**, чл.-корр РАН, д.м.н., директор ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
 16. **Лаврова Алла Евгеньевна**, д.м.н., главный научный сотрудник, врач высшей квалификационной категории по специальности "Педиатрия", заведующий 2-м педиатрическим отделением с медицинской реабилитацией, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ
 17. **Матинян Ирина Александровна**, к.м.н., научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии"
 18. **Михайлова Светлана Витальевна**, д.м.н., заведующая отделением ФГБУ «Российская Детская Клиническая Больница» МЗ РФ.
 19. **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, академик РАН, профессор, д.м.н., Президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPISA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, заведующая кафедрой

- факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
20. **Пашкова Ирина Евгеньевна**, к.м.н., заведующая педиатрическим отделением ФГБУ "НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова" МЗ РФ
21. **Петрайкина Елена Ефимовна**, д.м.н., директор РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова, профессор кафедры доказательной медицины медицинского института РУДН, Главный внештатный специалист детский эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы
22. **Первунина Татьяна Михайловна**, к.м.н., Директор Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова МЗ РФ
23. **Печатникова Наталья Леонидовна**, врач-невролог, заведующий отделением, Морозовская ДГКБ ДЗМ
24. **Селимзянова Лилия Робертовна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
25. **Скворцова Тамара Андреевна**, к.м.н., Главный внештатный детский специалист гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москва, руководитель Центра детской гастроэнтерологии и Центра ВЗК, заведующая отделением гастроэнтерологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»
26. **Строкова Татьяна Викторовна**, д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии"
27. **Сурков Андрей Николаевич**, д.м.н., заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России
28. **Туманова Елена Леонидовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России»

29. Цимбалова Екатерина Георгиевна, к.м.н., внештатный специалист МЗ МО-главный детский гастроэнтеролог МО, член Союза педиатров России, член детской группы Российского общества по изучению ВЗК.

Представитель пациентских сообществ:

30. Погосян Нелли Сергеевна – представитель Всероссийского общества орфанных заболеваний

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. 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 года 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.

Дефицит лизосомной кислой липазы 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 таблицах 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- детские кардиологи;

9. Врачи- неврологи;
10. Врачи- рентгенологи;
11. Врачи функциональной диагностики;
12. Врачи-оториноларингологи;
13. Медицинские психологи;
14. Студенты медицинских ВУЗов;
15. Обучающиеся в ординатуре.

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

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
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 мета-анализа
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)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. 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)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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 утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. N 917н).
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 906н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "гастроэнтерология"

Информация о лекарственных средствах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи

1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
3. Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».
4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем

организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».

5. Приказ МЗ РФ № 831 от 3 октября 2019 года «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».

Прочие нормативно-правовые документы, с учетом которых разработаны клинические рекомендации:

1. Федеральный закон от 30.03.1999 N 52-ФЗ "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения" (Собрание законодательства Российской Федерации, N 14, ст. 1650; 2002, N 1 (ч. I), ст. 2; 2003, N 2, ст. 167; N 27 (ч. I), ст. 2700; 2004, N 35, ст. 3607; 2005, N 19, ст. 1752; 2006, N 1, ст. 10; 2007, N 1 (ч. I), ст. 21, 29; N 27, ст. 3213; N 46, ст. 5554; N 49, ст. 6070; 2008, N 24, ст. 2801; N 29 (ч. I), ст. 3418);
2. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011 г., № 48, ст. 6724);
3. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
4. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников.
5. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
6. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
7. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
8. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
9. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. n 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной

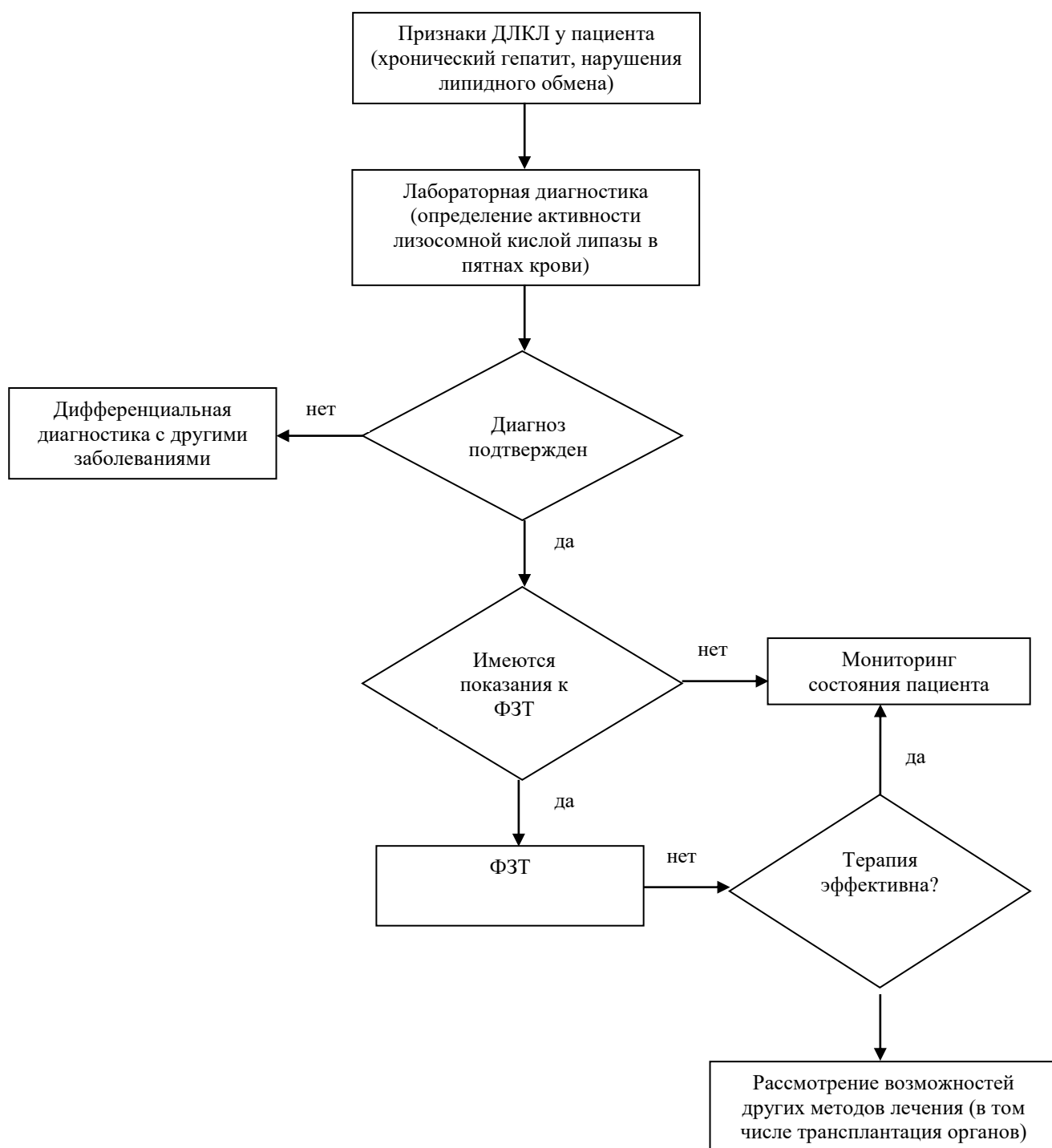
экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы";

10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»

11. Приказ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494

12. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>);

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

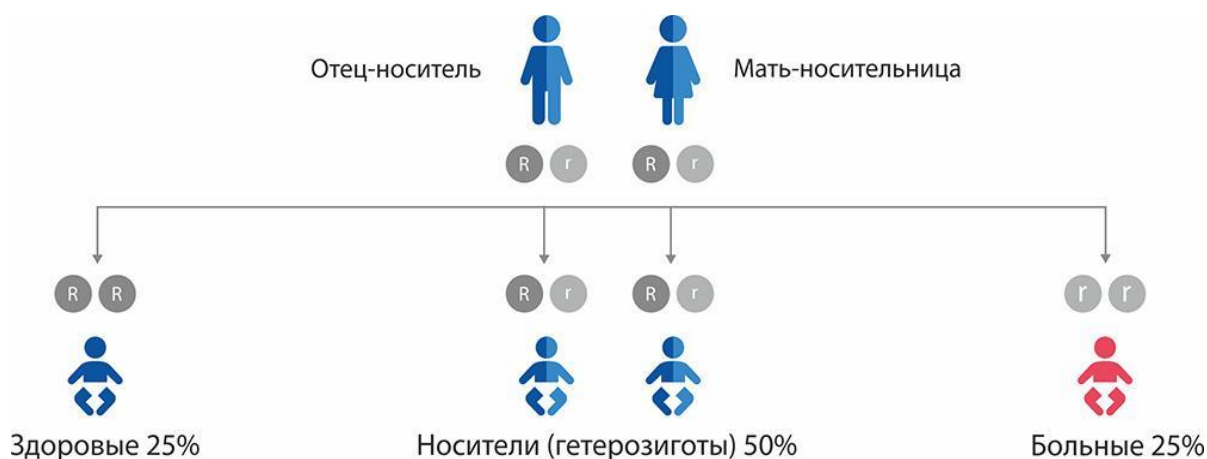
Почему возникает заболевание?

ДЛКЛ- наследственное заболевание и связано с поломками (мутациями) в гене *LIPA*.

Гены представляют собой последовательность ДНК и в них записаны инструкции по «приготовлению» белков или РНК (рибонуклеиновая кислота). Гены находятся в хромосомах. У человека 23 пары хромосом, одну из хромосом с соответствующим набором генов он наследует от матери, вторую от отца. Среди хромосом еще есть две особые хромосомы, которые определяют пол ребенка – у девочек две X-хромосомы, а у мальчиков одна X и одна Y-хромосомы.

Ген *LIPA* находится на 10 хромосоме.

ДЛКЛ наследуется по аутосомно-рецессивному типу, что означает, что оба родителя являются носителями мутации, но не болеют, т.к. у них есть вторая копия здорового гена. Ребенок с ДЛКЛ наследует одну копию “больного” гена от отца и одну— от матери. Заболевание проявляется только в случае наличия двух копий поврежденного гена. Риск рождения ребенка с ДЛКЛ в данном случае составляет 25%. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. Носитель болезни наследует только одну копию либо от отца либо от матери. Они не болеют и никаких признаков болезни у них нет.



Что нарушается в метаболизме при ДЛКЛ?

При ДЛКЛ фермент лизосомная кислая липаза (ЛКЛ) не работает, что приводит к накоплению в особых клеточных органеллах, называемых лизосомами, таких крупных молекул как триглицериды и эфиры холестерина. В норме триглицериды и эфиры холестерина разрушаются в лизосомах, а образующиеся жирные кислоты и холестерин усваиваются организмом для строительства новых клеток и для пополнения энергии. У пациентов с ДЛКЛ из-за недостатка активности ЛКЛ клетки настолько переполняются нерасщеплёнными молекулами, что они перестают выполнять свои функции. Больше всего таких нефункционирующих клеток находится в печени, селезенке, стенках кровеносных сосудов, надпочечниках, но поражаются также и другие органы и ткани. Со временем, например, печень, значительно увеличивается в размерах, перестает функционировать, после чего орган зарастает соединительной тканью с переходом в цирроз. А повышение уровня холестерина в крови сопряжено с повышенным риском заболеваний сердца, а также рядом других заболеваний, вызванных нарушением проходимости артерий.

Как проявляется ДЛКЛ?

Впервые описанные М. Вольманом как отдельные заболевания, болезнь Вольмана (в 1956 году) и болезнь накопления эфиров холестерина (в 1963 году), в настоящее время рассматриваются как клинические формы ДЛКЛ.

Возраст начала заболевания и темпы его прогрессирования в значительной степени вариабельны и могут быть связаны с природой, лежащих в основе мутаций.

При ранней форме ДЛКЛ (болезни Вольмана) у младенцев возникают глубокие нарушения роста и развития, фиброз печени, цирроз; дети погибают от печеночной недостаточности в раннем возрасте.

При поздней форме ДЛКЛ (БНЭХ) у детей и взрослых наблюдается сочетание дислипидемии (нарушение баланса липидов в организме), гепатомегалии (увеличение печени), повышения уровня трансаминаз (ферментов, уровень которых повышается при заболеваниях печени) и микровезикулярного стеатоза (накопления жировых капель в клетках печени).

У детей и взрослых с ДЛКЛ на протяжении 3 лет после начала симптомов приблизительно в 50 % случаев наблюдается прогрессирование в фиброз, цирроз или возникает необходимость в проведении трансплантации печени. Начиная с детского возраста, могут проявляться нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленные ранним атеросклерозом.

Диагноз ДЛКЛ может быть заподозрен при наличии изменений со стороны печени (гепатомегалии, повышения активности трансаминаз, признаков стеатоза) и нарушения липидного профиля. Сложность диагностики заключается в отсутствии или немногочисленности жалоб пациента, несмотря на прогрессирование патологического процесса в печени и других органах. Во многих случаях ДЛКЛ находят случайно при обнаружении изменений в биохимическом анализе крови или ультразвуковом исследовании печени. Тем не менее, различные органы, в большей степени печень, теряют свою функциональность. В связи с тем, что организм может некоторое время функционировать даже с небольшой частью печени, некоторые пациенты с ДЛКЛ узнают о своем диагнозе, имея последние стадии цирроза, когда любое стрессовое состояние может закончиться полной потерей функционирования печени и даже смертью пациента.

Со стороны печени:

- Фиброз
- Цирроз
- Портальная гипертензия
- Печеночная недостаточность

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- Ускоренное формирование атеросклероза
- Ишемическая болезнь сердца
- Инсульт
- Инфаркт миокарда

Со стороны селезенки:

- Анемия
- Тромбоцитопения
- Риск травматического разрыва селезенки и/или спленэктомии

Со стороны желудочно-кишечного тракта

- Боль в животе
- Нарушение пищеварения
- Отставание в росте

Какие у этого заболевания бывают осложнения?

По мере прогрессирования ДЛКЛ может развиваться печеночная недостаточность. В связи с нарушением обмена жиров и холестерина может развиваться атеросклероз, что приводит к инфарктам и инсультам. Анемия и снижение количества тромбоцитов, а

значит и частые кровотечения – это осложнение ДЛКЛ в связи с нарушением функции селезенки.

Как устанавливают в лаборатории диагноз ДЛКЛ?

Врачи на основании клинических симптомов могут заподозрить болезнь. Затем проводятся лабораторные тесты и инструментальное исследование. Диагноз ДЛКЛ подтверждается на основании обнаружения значительного дефицита активности фермента. Активность ЛКЛ оценивается путем определения активности фермента в сухих пятнах крови на фильтрах. Такой способ определения практически однозначно указывает на ДЛКЛ, так как у пациентов активность ЛКЛ снижена в десятки и сотни раз, а иногда, при тяжелых формах, вовсе отсутствует. Неизвестно больше никаких других состояний, когда активность ЛКЛ настолько низкая. Анализ крови на ЛКЛ может выступать в качестве инструмента в программах скрининга и крупных популяционных исследованиях ДЛКЛ, а также может быть адаптирован для скрининга новорожденных. Если активность фермента снижена, то проводится ДНК-диагностика. В результате которой выявляют мутации в гене *LIPA*. При этом заболевании у пациента выявляют две мутации в гене. Они могут быть в гомозиготном состоянии (то есть две одинаковые мутации) или в компаунд-гетерозиготном состоянии (две разные мутации).

Только на основании лабораторного тестирования диагноз может быть установлен.

Какой прогноз у пациентов с ДЛКЛ?

Без лечения прогноз неблагоприятный. Младенцы с болезнью Вольмана погибают в течение первого года жизни.

У половины детей и взрослых с более мягкой формой болезни (болезнь накопления эфиров холестерина) в течение 3х лет после появления симптомов ДЛКЛ поражение печени становится настолько тяжелым, что развивается фиброз, цирроз или требуется пересадка печени.

Как лечат пациентов с ДЛКЛ?

Для лечения недавно существует препарат, который является ферментом липазой, но только полученной генно-инженерным путем. Это препарат называется «Себелипаза альфа» и он уже зарегистрирован в России. Суть лечения очень простая – пациенту вводят недостающий в организме фермент, в результате себелипаза альфа начинает расщеплять накапливаемые вещества и останавливает прогрессирование болезни.

Терапия является пожизненной или можно пройти несколько курсов и вылечить болезнь?

Заместительная ферментная терапия себелипазой альфа является пожизненной и значительно улучшает прогноз заболевания, улучшает качество жизни детей с ДЛКЛ и предотвращает развитие цирроза печени. К сожалению, фермент, который вводят внутривенно «живет» только ограниченное время и его недостаток нужно все время восполнять. Это так же как прием инсулина при диабете – инсулин нужно получать постоянно, чтобы компенсировать функцию поджелудочной железы.

Себелипаза альфа назначается 1 раз в две недели детям и взрослым и 1 раз в неделю младенцам. Доза составляет 1 мг/кг, то есть рассчитывается по весу ребенка. Препарат вводится внутривенно. Коррекция дозы препарата проводится при снижении или увеличении веса ребенка.

Чего стоит опасаться при назначении себелипазы альфа?

3% пациентов во время клинических исследований указывали на признаки и симптомы анафилаксии, то есть тяжелой аллергической реакцией. Поэтому инфузии себелипазы альфа должны проводиться подготовленным медицинским работником, умеющим бороться с тяжелыми аллергическими реакциями. В случае развития подобных реакций, необходимо незамедлительно прекратить введение препарата и начать соответствующее лечение.

Можно ли лечить заболевание другими препаратами- которые снижают уровень холестерина или помогают работе печени?

Эта терапия, которая применялась до появления препарата, способного воздействовать на течение болезни. К сожалению, применение гепатопротекторов и препаратов, снижающих уровень холестерина является симптоматическим, имеет нестойкий и непродолжительный эффект, не влияет на исходы заболевания. Кроме того, исследований, показывающих эффективность этой терапии не проводилось. Однако надо отметить, что один из подходов к терапии сохраняет актуальность до сих пор и улучшает состояние пациентов с ДЛКЛ. Это низкожировая диета. Однако без проведения заместительной ферментной терапии ее эффективность будет недостаточной.

Таблица 1. Обследование пациентов с ДЛКЛ

Несколько раз в год	Рост, см
	Вес, кг
	Размеры печени (пальпаторно), см
	Размеры селезенки (пальпаторно), см
	Размеры печени и селезенки (пальпаторно), см
	Общий анализ крови (лейкоциты), $\times 10^9$
	Общий анализ крови (эритроциты), $\times 10^{12}$
	Общий анализ крови (гемоглобин), г/л
	Общий анализ крови (тромбоциты), $\times 10^9$
	Биохимический анализ крови (АЛТ), ед/л
	Биохимический анализ крови (АСТ), ед/л
	Холестерин общий, ммоль/л
Несколько раз в год	Триглицериды, ммоль/л
	Холестерин-ЛПНП, ммоль/л
	Холестерин-ЛПВП, ммоль/л
	Коагулограмма (параметр_____)
	УЗИ брюшной полости (печень), см
	УЗИ брюшной полости (селезенка), см
	УЗИ брюшной полости (надпочечники), см

Кроме того, нужно проходить контрольное обследование в круглосуточном или дневном стационаре 2 раза в год для оценки эффективности состояния.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

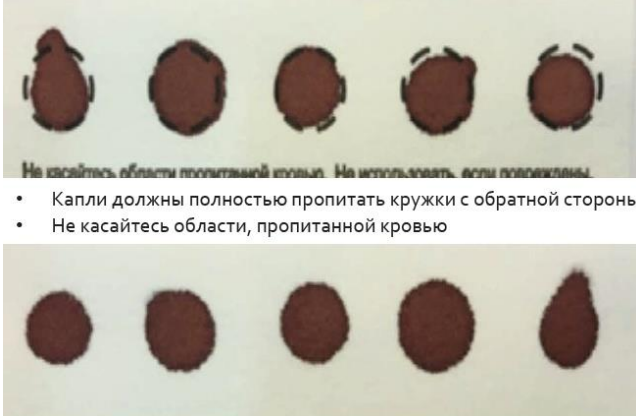
Приложение Г1 Сравнение проявлений болезни Вольмана и болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ)

Проявление	Болезнь Вольмана	БНЭХ
Возраст начала / диагностики	0–3 месяца	Детский – взрослый возраст
Возраст на момент летального исхода (без лечения)	до 1 года (в среднем 3-4 мес)	Вариабельный
Рвота, диарея	+	+/-
Гепатомегалия	+	+
Фиброз / цирроз печени	+/-	+/ \pm
Спленомегалия	+	\pm
Кальцификация надпочечников	+	-
Синдром мальабсорбции	+	\pm
Гипотрофия/Кахексия	+	-
Неврологические проявления на поздних стадиях болезни	+	-
Ранний атеросклероз	+/-	+

Приложение Г2. Дифференциальная диагностика НАЖБП и ДЛКЛ

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

Приложение Г3. Забор биоматериала для диагностики в пятнах крови

<p>Кровь собирается на стандартную карточку-фильтр (№903), которая применяется для скрининга новорожденных в Российской Федерации или аналогичную для получения сухого пятна крови. Кровь может быть, как капиллярная (из пальца, пятки), так и венозная. Венозная кровь собирается в пробирку, аккуратно перемешивается и затем быстро с помощью пипетки наносится на фильтр по 25-50 мкл крови на каждую выделенную область. Необходимо хорошо пропитать выделенную область на фильтре (рисунок 1). Предпочтительно собирать образцы после еды через 40 минут - 1 час. Возможно также осуществить забор крови и натощак.</p>	 <p>Рисунок 1. Образец правильного нанесения крови на карточку-фильтр</p>
--	---

На карточке-фильтре обязательно должны быть четко указаны ФИО, кем и откуда направлен пациент, дата рождения и телефон лечащего врача (рисунок 2).

Образец сухого пятна крови вкладывается в чистый конверт, либо в чистый файл. Карточка-фильтр не должна соприкасаться с грязной поверхностью и с образцами других пациентов. Необходимо приложить к образцам информированные согласия пациента или его законных представителей на проведение лабораторных исследований

The diagram shows a rectangular card with the following elements:

- At the top, five dashed circles representing blood spots, with the number "903" below the first one.
- Below the circles, a storage instruction: "Хранить при +2 - +25 С°" with a clock icon and the date "2023-10".
- A "Lot" number: "000002Q/W001".
- A serial number field: "SN 6 0010608".
- Form fields for:
 - ФИО Пациента (Patient's full name)
 - Дата рождения (Date of birth)
 - Дата взятия крови (Date of blood collection)
 - Пол (Gender)
 - ФИО Врача (Doctor's full name)
 - ЛПУ / Город / Адрес (Clinic / City / Address)
 - E-mail врача (Doctor's email)
 - Телефон врача (Doctor's phone)
- A "Тест" (Test) section with checkboxes for:
 - Фабри (Factory)
 - Помпе (Pompe)
 - Гоше (Goshe)
 - МПС1 (MPS1)
 - Lyso-GL-1
 - Lyso-GL-3
- A checkbox for "Семейный скрининг. Мутации:" (Family screening. Mutations:).

Рисунок 2. Образец карточки-фильтра

Алгоритм действий медицинского персонала при взятии образцов крови

- вымыть руки (гигиенический уровень), надеть перчатки;
- вымыть руки пациента (пятку ребенка, в случае, если кровь берется из пятки);
- протереть область прокалывания стерильной салфеткой, смоченной 70% спиртом, промокнуть сухой стерильной салфеткой; - проколоть стерильным одноразовым скарификатором;
- снять первую каплю крови стерильным сухим тампоном;
- мягко надавить для получения второй капли крови;
- приложить перпендикулярно тест-бланк к капле крови и пропитать его кровью насквозь;
- аналогичным образом нанести на тест-бланк 6-8 капель, вид пятен крови должен быть одинаковым с обеих сторон.
- высушить тест-бланк в горизонтальном положении на чистой обезжиренной поверхности не менее 4 ч без применения тепловой обработки и попадания прямых солнечных лучей;
- упаковать тест-бланки в чистый конверт таким образом, чтобы пятна крови не соприкасались.

Особенности при инфузионной терапии

Некоторые пациенты могут получать инфузионную терапию, переливание компонентов крови, что может оказать влияние на результаты тестов. Например, при переливании плазмы крови могут быть получены ложно-отрицательные результаты, так как определяемые ферменты находятся в плазме и в клетках крови. Рекомендуется осуществить забор крови для ферментной и ДНК-диагностики не ранее чем через 6-7 дней после переливания плазмы крови и через 7-10 дней после переливания компонентов крови

Не допускается забор крови

- сразу после проведения пациенту инфузионной терапии;
- сразу после заменного переливания крови.

Хранение и транспортировка биоматериала

Образцы высушенных пятен крови можно хранить в обычной камере холодильника при +40С до отправки. Срок хранения до момента отправки не должен превышать 7 дней. Если хранить дольше и при более высокой температуре, то активность фермента даже в норме может снижаться, что приведет к ложно-положительным результатам.

Приложение Г4. Рекомендованные объемы введения себелипазы альфа**

Величина массы тела (кг)	Общий объем инфузии (мл)
1-10	10
11-24	25
25-49	50
50-99	100
100-120	250

* 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) (<https://grls.rosminzdrav.ru/>)

Приложение Г5. Расшифровка примечаний

...** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных

препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»

- применение off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет;

*** - медицинское изделие, имплантируемое в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.