

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
- Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	11
2.1 Жалобы и анамнез .....	11
2.2 Физикальное обследование .....	12
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	13
2.4 Иная диагностика .....	16
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	18
3.1 Патогенетическое лечение.....	18
3.2 Симптоматическое лечение .....	20
3.2 Хирургическое лечение .....	21
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации .....	23

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	23
5.1 Пренатальная диагностика ДЛКЛ.....	23
6. Организация медицинской помощи .....	24
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	26
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	26
Список литературы.....	28
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	30
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	34
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	37
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	39
Приложение В. Информация для пациента .....	40
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	46
Приложение Г1 Сравнение проявлений болезни Вольмана и болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ).....	46
Приложение Г2. Дифференциальная диагностика НАЖБП и ДЛКЛ .....	47
Приложение Г3. Забор биоматериала для диагностики в пятнах крови.....	47
Приложение Г4. Рекомендованные объемы введения себелипазы альфа .....	49
Приложение Г5. Частота проведения обследования у пациентов с ДЛКЛ .....	50

## Список сокращений

- АЛТ – аланинаминотрансфераза;  
АСТ – аспаратаминотрансфераза;  
ДЛКЛ - дефицит лизосомной кислой липазы  
ЛКЛ - лизосомная кислая липаза  
БНЭХ - болезнь накопления эфиров холестерина  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ФЗТ – ферментная заместительная терапия  
НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени  
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит  
СРЭСБ - стериновый регуляторный элемент связывания белков  
АпоВ - аполипопротеин В  
ГМГ-КоА - гидроксиметилглутарил-коэнзим А  
УЗДГ- ультразвуковая доплерография  
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия  
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток  
КИМ - комплекс интима медиа  
УДХК - урсодезоксихолевая кислота

## **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 рекомбинантного) 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 заболевание, в основе которого лежит дефект гена *LIPA*, кодирующего лизосомную кислотную липазу (ЛКЛ), приводящий к накоплению эфиров холестерина и триглицеридов в органах и тканях [1,4].

### **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, как правило, выявляют при тяжелых формах заболевания в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии.—[1,4]. 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 [1,2,4].

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 [1,4].

Таким образом, накопление эфиров холестерина и триглицеридов в органах и тканях сопровождается дислипидемией: в сыворотке крови определяется повышенный уровень холестерина, ЛПНП, снижение ЛПВП. У части пациентов регистрируется гипертриглицеридемия.

При наиболее тяжелой форме ДЛКЛ – инфантильной 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. Остаточная активность ЛКЛ *in vitro* в диапазоне 1-12% от нормы определяется при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ) – более благоприятном течении ДЛКЛ [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 [4]. Частота встречаемости младенческой формы заболевания в 2-2,5 раза ниже и составляет 1 на 100 000-500 000 живорожденных новорожденных [7,32,33]. Исследования по изучению частоты ДЛКЛ в России проводились в г. Москва, данный показатель составил примерно 1:70 000 новорожденных [5].

### **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)**

Клинически, выделяют две основные формы ДЛКЛ (приложение Г1):

- инфантильная форма ДЛКЛ (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) [4].

Следует отметить, что ДЛКЛ – это спектр клинических фенотипов с разным характером течения и прогнозом болезни [4].

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

ДЛКЛ представляет собой континуум фенотипов 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 [1].

### ***1.6.1 Клиническая картина при инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана)***

Инфантильная форма ДЛКЛ (болезнь Вольмана, БВ) – редкая быстро прогрессирующая форма ДЛКЛ, проявляющаяся с первых месяцев жизни, приводящая к развитию печеночной недостаточности и летальному исходу в возрасте до 1 года. По данным литературы, у 43% пациентов первые клинические симптомы описаны в неонатальном периоде [8].

Наиболее патогномичными признаками данного заболевания являются интестинальные проявления, включающие рвоту, диарею и/или стеаторею. Часто выявляется увеличение объёма 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 [2,6,7]. Типичным является развитие анемии и тромбоцитопении.

Отличительной чертой БВ является увеличение и кальцификация надпочечников, которое встречается примерно в 50% случаев. По данным визуализирующих методов надпочечники характеризуются наличием точечных очагов кальцификации по всей паренхиме с симметричным и массивным увеличением при сохранении своей полулунной или пирамидальной формы. Однако клинические признаки недостаточности коры



надпочечников не характерны для БВ. Отсутствие кальцификатов надпочечников не исключает диагноз. Неврологическая симптоматика может появляться на поздних стадиях заболевания и быть обусловлена осложнениями, например, проявлением печеночной энцефалопатии. При БВ в патологический процесс значительно вовлекается слизистая кишечника, что усугубляет синдром мальабсорбции, возникший из-за недостатка жирных кислот. Повреждение слизистой проявляется разной степенью выраженности диареи, стеатореи, а также синдрома избыточного бактериального роста и метеоризма [4,6].

Отложение липидов в лизосомах клеток печени приводит к мелкокапельной жировой дистрофии (также называемого микровезикулярным стеатозом): переполненные лизосомы выглядят как одномембранные вакуоли с каплями жира внутри, они заполняют собою всю цитоплазму. На препаратах можно видеть как заполненные вакуолями гепатоциты, гипертрофированные клетки Купфера, так и макрофаги, цитоплазма которых выглядит «пенистой» [4,7]. Описаны случаи БВ с манифестацией во внутриутробном периоде в виде некроза надпочечников, полигидроамниона, накопления ЭХ и микровезикулярного стеатоза печени [9]. 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 [6]. Изменения со стороны печени могут широко варьировать: от минимального синдрома цитолиза до признаков печеночно-клеточной недостаточности. У большинства пациентов определяются гепатомегалия, повышение уровня трансаминаз различной степени выраженности. В некоторых случаях описаны желтуха и 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 [2,6]. Примерно в 50-60% случаев выявляются увеличение и кальцификация надпочечников при ультразвуковом, рентгенологическом или гистологическом исследовании [2,6,7].

### ***1.6.2 Клиническая картина при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ), с дебютом в возрасте старше 1 года***

При БНЭХ наблюдается более медленное прогрессирование. ДЛКЛ является мультисистемным заболеванием, симптомы могут быть обусловлены поражением

различных органов. Основными мишенями являются печень, селезенка, ЖКТ, почки, сосуды.

Медиана появления первых симптомов заболевания составляет 5 лет, но возможна манифестация и в возрасте 68 лет [10].

Прогрессирующее поражение печени, характеризуется наличием синдрома цитолиза, гепатомегалии, с формированием фиброза и цирроза печени с развитием печеночной недостаточности. Практически у всех пациентов наблюдается гепатомегалия (больше за счет правой доли печени), обусловленная отложением ЭХС в гепатоцитах и клетках Купфера.

Изменения со стороны селезенки обусловлены ее увеличением из-за отложения ЭХС в макрофагах, а также прогрессированием цирроза печени с формированием портальной гипертензии, что проявляется ее увеличением и нарастанием признаков гиперспленизма (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Спленомегалия определяется у 74% пациентов [2,10].

Среди отклонений в биохимическом анализе крови обращают на себя внимание дислипидемия и синдром цитолиза.

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. [1-5]. Гиперхолестеринемия, выявляемая у 81% пациентов с БНЭХС, и увеличение концентрации ХС ЛПНП, наблюдающееся почти у всех пациентов. Даже при терапии статинами гиперхолестеринемия определяется у четверти, а высокий уровень ЛПНП – у половины пациентов. При анализе аполипопротеинограммы у большинства пациентов выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП — апоВ. У многих пациентов снижен уровень ХС ЛПВП в крови.

Синдром цитолиза - увеличение уровня АсАТ и АлАТ 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].

У части пациентов из-за вовлечения в патологический процесс кишечника также наблюдают диарею, боли в животе, стеаторею.

При развитии цирроза печени у пациентов выявляют желтуху, асцит, варикозное расширение вен пищевода [2,7]. Имеются сведения о 2 случаях развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне БНЭХС [11].

Кальцификация надпочечников, обнаруживаемая у половины пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ (болезнью Вольмана), описана лишь у 5% пациентов с БНЭХС [2,10]. Вследствие раннего развития атеросклероза у пациентов часто наблюдаются ИБС, аневризма аорты и ОНМК в раннем 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 (БНЭХС). В пользу БНЭХС свидетельствуют начало заболевания в возрасте до 25 лет, отсутствие сахарного диабета и ожирения. Сочетание стеатоза печени, дислипидемии типа IIb и спленомегалии у детей и молодых лиц с нормальной массой тела характерно для БНЭХС. Если у пациента с НАЖБП коррекция массы тела и гликемии не привела к регрессии стеатоза печени, у него нужно исключить БНЭХС. БНЭХС следует заподозрить у молодых пациентов с резистентной к статинам гиперхолестеринемией, гепатомегалией и увеличением уровня АЛАТ и АсАТ в сыворотке крови (Приложение Г2) [2,10].

### ***1.6.3 Заболевания со сходной с ДЛКЛ клинической картиной***

Дифференциальная диагностика ДЛКЛ также 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 [1,10].

## **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 и молекулярно-генетического анализа).

### **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 основные клинические проявления ДЛКЛ у детей:

- Увеличение размеров печени
- Увеличение размеров селезенки
- Увеличение размеров живота
- Синдром мальабсорбции
- Дефицит роста и массы тела
- Желтушность кожных покровов
- Признаки сердечной недостаточности (в любом возрасте)

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

При осмотре необходимо обратить внимание на основные клинические проявления ДЛКЛ у взрослых:

- Увеличение размеров печени
- Увеличение размеров селезенки

- Признаки сердечной недостаточности
- Дефицит роста и массы тела,

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 ДЛКЛ рекомендовано определение активности лизосомной кислой липазы в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге или в лейкоцитах, для верификации диагноза [15,16].

**Уровень убедительности доказательств В (уровень достоверности рекомендации – 1).**

**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.*

- Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования (выявление мутаций гене *LIPA*) пациентам у которых выявлено снижение активности ЛКЛ с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне и последующего медико-генетического консультирования семьи [4,14].

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

**Комментарий:** *Хотя большинство пациентов с ДЛКЛ являются гомозиготами или компаунд-гетерозиготами по мутациям в кодирующей области гена *LIPA*, у некоторых пациентов могут быть интронные мутации, не выявляемые при проведении стандартного генетического исследования. Также патогенность выявленных редких и новых мутаций требует дополнительных доказательств. Кроме того, в настоящее время не установлена корреляция между генотипом и фенотипом, в связи, с чем 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 ДЛКЛ и далее в динамике .....с целью выявления анемии, тромбоцитопении [6,10,14].

**Уровень убедительности доказательств С (уровень достоверности рекомендации – 3).**

**Комментарии:** Клинический анализ крови пациентов с ДЛКЛ может выявить анемию, лейкопению, тромбоцитопению.

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 при диагностике и в процессе динамического наблюдения.....для определения функционального состояния печени, которая является одним из органов-мишеней при ДЛКЛ (определяют аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), общий и прямой билирубин, холестерин, ЛПНП (Исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности), ЛПВП (Исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови ), триглицериды, альбумин, гаммаглутамилтрансферазу, активность щелочной фосфатазы в крови) [12-14, Kohli R, Ratziu 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 ].

**Уровень убедительности доказательств С (уровень достоверности рекомендации – 3).**

**Комментарии:** у большинства пациентов с ДЛКЛ выявляют повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию; 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. У пациентов с инфантильной формой ДЛКЛ определяется повышение уровня ЛДГ, ферритина.

- Рекомендовано исследование уровня мочевины, креатинина в сыворотке крови с определением скорости клубочковой фильтрации всем пациентам при диагностике заболевания и каждые 3 месяца до достижения возраста 1 год, далее – каждые 6-12 месяцев с целью контроля функции почек и своевременной диагностики нарушения почечной функции [Kohli R, Ratziu 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 ]..

- 

- Детям первого года жизни с подозрением на инфантильную форму ДЛКЛ рекомендован биохимический анализ крови для определения уровня ЛДГ, ферритина и С-реактивного белка [6].

**Уровень убедительности доказательств С (уровень достоверности рекомендации – 1).**

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

- Не рекомендована биопсия печени в качестве рутинного метода для подтверждения диагноза ДЛКЛ [14, 17].

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

**Комментарии:** Проводится с целью оценки состояния ткани печени, наличия и выраженности стеатоза, стадии фиброза. Макроскопически печень имеет яркий желто-оранжевый цвет; гистологическая картина характеризуется наличием микровезикулярного стеатоза, «пенистых» клеток Купфера, признаков фиброза и цирроза печени [10,17].

**2.3.1 Лабораторные диагностические исследования при болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ), с дебютом в возрасте старше 1 года**

#### **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)) и забрюшинного пространства всем пациентам с подозрением на ДЛКЛ и после лабораторного подтверждения диагноза с целью контроля состояния внутренних органов [2,6,10,14].

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

**Комментарии:** УЗИ печени и селезенки позволяют выявить увеличение печени и реже селезенки, стеатоз, фиброз или цирроз печени, кальцификаты надпочечников, печени и селезенки.

- Рекомендовано проведение МРТ органов брюшной полости всем пациентам с ДЛКЛ после лабораторного подтверждения диагноза с целью контроля состояния печени при проведении ФЗТ [19-24].

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

**Комментарии:** *проведение количественной оценки жировой дистрофии печени (по МРТ) необходимо для последующего контроля эффективности ФЗТ.*

*Добавить Эластографию печени*

*<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719219307358?via%3Dihub>*

- Рекомендовано проведение эзофагогастроуденоскопии всем пациентам с ДЛКЛ после лабораторного подтверждения диагноза при наличии соответствующих жалоб или признаков портальной гипертензии (боли в животе и УЗ-признаках нарастания размеров селезенки и расширения воротной и селезеночной вен) [14].

**Уровень убедительности доказательств С (уровень достоверности рекомендации – 3).**

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

- Всем пациентам с установленным диагнозом ДЛКЛ рекомендовано проведение 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 КИМ) для диагностики атеросклероза и оценки его выраженности [10,14,18].

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

- При наличии изменений со стороны сердечно-сосудистой системы необходимо исследование ЭКГ и, по показаниям, суточного его мониторинга.

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

- Рекомендовано взрослым пациентам проведение стресс-теста (Электрокардиография с физической нагрузкой) для оценки состояния сердечно-сосудистой системы каждые 1-2 года при наличии атеросклероза и каждые 2-5 лет – у



стабильных пациентов [Rohit Kohli, VladRatziu, Maria IsabelFiel, ElisaWaldmann, Don P.Wilson, ManishaBalwani Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working groupMolecular Genetics and Metabolism Volume 129, Issue 2, February 2020, Pages 59-66].

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

- Рекомендовано взрослым пациентам проведение эхокардиографии каждые 1-2 года при наличии атеросклероза и каждые 2-5 лет – у стабильных пациентов[Rohit Kohli, VladRatziu, Maria IsabelFiel, ElisaWaldmann, Don P.Wilson, ManishaBalwani Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working groupMolecular Genetics and Metabolism Volume 129, Issue 2, February 2020, Pages 59-66].

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

- Рекомендовано взрослым пациентам дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий каждые 1-2 года при наличии атеросклероза и каждые 2-5 лет – у стабильных пациентов [Rohit Kohli, VladRatziu, Maria IsabelFiel, ElisaWaldmann, Don P.Wilson, ManishaBalwani Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working groupMolecular Genetics and Metabolism Volume 129, Issue 2, February 2020, Pages 59-66].

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

carotid intima-media thickness scan

Optional assessments: for adults, ankle-brachial index test, angioCT, coronary artery calcium scan

#### **2.4 Иная диагностика**

- Всем пациентам с установленным диагнозом ДЛКЛ рекомендована консультация врача-диетолога с целью назначения низкожировой диеты [2,14].

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

**Комментарии:** Пациентам с ДЛКЛ необходим подбор специализированной диеты с ограничением животных жиров.

- Всем пациентам с установленным диагнозом ДЛКЛ рекомендована консультация врача-кардиолога (кардиолога детского) с целью оценки нарушений сердечно-сосудистой системы [2,10,14,18,24].

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

**Комментарии:** показана для определения сердечно-сосудистого риска.

- Всем пациентам с установленным диагнозом ДЛКЛ рекомендована консультация врача-невролога с целью оценки нарушений нервной системы [14].

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

**Комментарии:** неврологические нарушения характерны для пациентов с БВ. И могут включать: мышечную гипотонию.

*У пациентов с БНЭХ неврологические нарушения встречаются во взрослом возрасте и являются вторичными, вызванными атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга.*

Консультации других специалистов пациентам с подозрением на ДЛКЛ или с установленным диагнозом рекомендуются по показаниям.

### **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**

- Рекомендовано проведение ферментной заместительной терапии (ФЗТ) всем пациентам с установленным диагнозом ДЛКЛ 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 [19-23].

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

**Комментарии:** *Препаратом для ФЗТ является Себелипаза альфа\*\* (код АТХ А16АВ14). 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 старше 6 месяцев и взрослым препарат вводят из расчета 1 мг/кг каждые 2 недели. Для детей до 6 месяцев рекомендуемая начальная доза составляет 1 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю; в зависимости от клинического ответа следует рассмотреть возможность постепенного увеличения дозировки до 3 мг/кг 1 раз в неделю. Необходимый объем препарата медленно*

разводят в нужном объеме физиологического раствора согласно весу (приложение Г4).  
Вес 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 ДЛКЛ.

Необходим мониторинг основных параметров течения заболевания. Более подробная информация по мониторингу эффекта ферментной заместительной терапии ДЛКЛ приведена в приложении Г5.

- 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\*\* [19-23].

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

**Комментарии:** У пациентов с ДЛКЛ, 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), происходящее 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 стандартам оказания медицинской помощи (противорвотные препараты, антигистаминными препаратами для системного применения, нестероидными противовоспалительными и противоревматическими препаратами (ибупрофен\*\*)/препаратами группы другие анальгетики и антипиретики (парацетамол\*\*), препаратами группы кортикостероиды для системного применения).

### **3. 2 Симптоматическое лечение**

Включает назначение диетотерапии, лечения сопутствующей патологии. Рацион питания пациента с ДЛКЛ должен соответствовать нормам физиологической потребности по основным макро- и микронутриентам с учетом возраста и пола, принятых в РФ (МР 2.3.1.2432-08 - методические рекомендации). 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 показано назначение препаратов с гепатопротективным действием: препараты расторопши пятнистой, альфа-липоевой кислоты, урсодезоксихолевой кислоты\*\*; назначение поливитаминных препаратов. 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. Альфа-липоевая кислота участвует в процессах окисления жирных кислот в митохондриях, что помимо энергообеспечения клетки, уменьшает содержание в ней субстратов для синтеза триглицеридов. Нарушение кишечного всасывания у части пациентов с ДЛКЛ приводит к недостаточному усвоению витаминов, что требует назначения поливитаминных препаратов. Кроме того, Витамин Е (токоферола ацетат), 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 ПОЛ в печени. При сочетании аскорбиновой кислоты с жирорастворимыми витаминами отмечается потенцирование антиоксидантного эффекта.

**Уровень убедительности доказательств С (уровень достоверности рекомендации – 3).**

**Комментарии:** В связи с тем, что диета в значительной степени влияет на баланс липидов, состояние печени и сосудов, пациентам с ДЛКЛ рекомендуется консультация диетолога по расчету питания для людей с заболеваниями печени и нарушением липидного обмена. Рекомендации по питанию осуществляются на основании показателей нутритивного статуса пациента (антропометрия, оценка фактического питания, основной обмен и состав тела).

### **3.2 Хирургическое лечение**

- Пациентам с ДЛКЛ на стадии декомпенсированного цирроза печени, при

невозможности или неэффективности проведения патогенетической терапии рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении трансплантации печени [Rohit Kohli, VladRatziu, Maria IsabelFiel, ElisaWaldmann, Don P.Wilson, ManishaBalwani Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group Molecular Genetics and Metabolism Volume 129, Issue 2, February 2020, Pages 59-66].

**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 ДЛКЛ 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. Тем не менее, трансплантация печени – весьма рискованная процедура и использование нефротоксичных иммуносупрессантов ведет к почечной недостаточности [25-27].*

### **Проведение ТГСК**

- Пациентам с инфантильной формой ДЛКЛ (болезнью Вольмана) не рекомендовано проведение ТГСК в качестве первой линии терапии [Rohit Kohli, VladRatziu, Maria IsabelFiel, ElisaWaldmann, Don P.Wilson, ManishaBalwani Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group Molecular Genetics and Metabolism Volume 129, Issue 2, February 2020, Pages 59-66].

**Уровень убедительности доказательств С (уровень достоверности рекомендации – 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 [28-31].

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

Пациенты и члены их семей нуждаются в 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 [14].

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

- Рекомендуется консультация врача-генетика после установления диагноза ДЛКЛ пациенту или его официальным представителям, с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики [14].

**Уровень убедительности доказательств А (уровень достоверности рекомендации – 1).**

**Комментарий:** *Семьям с детьми с ДЛКЛ рекомендуется медико-генетическое консультирование с целью определения генетического риска. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при ДЛКЛ для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. В семьях, где есть ребенок с ДЛКЛ, возможно проведение пренатальной и преимплантационной диагностики. Для этого родителям необходимо обратиться в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры.*

*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.*

##### **5.1 Пренатальная диагностика ДЛКЛ**

- Рекомендуется проведение пренатальной диагностики для любой последующей беременности в семьях,отягощенных хотя бы одним случаем ДЛКЛ, но в случаи легких форм болезни, решение о ее проведении должно быть принято после подробного обсуждения с семьей всех рисков [14].

**Уровень убедительности доказательств С (уровень достоверности**

**рекомендации – 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, требующие 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, обладающего 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.
- 4) К наблюдению за пациентом с ДЛКЛ должна быть привлечена мультидисциплинарная команда специалистов в составе: педиатр/терапевт, врач-генетик, врач-гастроэнтеролог, врач-диетолог, врач-невролог, медицинский психолог, врач-кардиолог, врач-физиотерапевт,. Другие специалисты должны привлекаться по мере возникновения специфических проблем.

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

Пациенты с ДЛКЛ должны постоянно находиться под наблюдением участкового педиатра или терапевта, специалистов различного профиля в зависимости от ведущего клинического синдрома заболевания; 1 раз в 6-12 мес. (в соответствии с тяжестью состояния) показано комплексное обследование в многопрофильных стационарах.

Наблюдение пациентов по месту жительства (в амбулаторно-поликлинических условиях) должно осуществляться постоянно. Рекомендован регулярный осмотр педиатра, терапевта, врача-гастроэнтеролога, врача-кардиолога, консультации врача-диетолога и врача по лечебной физкультуре. Необходимые осмотры врачей-специалистов, лабораторные и инструментальные обследования и рекомендуемая частота их проведения представлена в Приложение.

### Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	
1.	Выполнено определение активности лизосомной кислой липазы в лейкоцитах периферической крови или пятнах высушенной крови и/или молекулярно-генетическое исследование (выявление мутаций в гене LIPA,) (при постановке диагноза)	Да/Нет
2.	Выполнено назначение ферментной заместительной терапии препаратом себелипаза альфа с применением в дозе 1 мг/кг в виде в/в инфузии раз в 2 недели (при БНЭХ), и 3 мг/кг - 1 раз в неделю (для младенцев с БВ).	Да/Нет
3.	Выполнена ЭКГ (если не проводилась предшествующие 12 месяцев)	Да/Нет
4.	Выполнена Эхо-КГ (если не проводилась предшествующие 12 месяцев)	Да/Нет
5.	Выполнено холтеровское мониторирование ЭКГ (если не проводилось предшествующие 12 месяцев)	Да/Нет
6.	Выполнено суточное мониторирование артериального давления (если не проводилось предшествующие 12 месяцев)	Да/Нет
7.	Выполнено определение размеров печени и селезенки, диаметра воротной и селезеночной вен по данным ультразвукового исследования (если не проводилось последние 12 месяцев)	Да/Нет
8.	Выполнена консультация врачом-генетиком при	Да/Нет

	установлении диагноза и при планировании беременности в семье	
9.	Выполнена консультация врачом-кардиологом при наличии патологии сердечно-сосудистой системы (если не проводилась последние 6 мес.)	Да/Нет
10.	Выполнена консультация врачом-неврологом при наличии патологии со стороны центральной нервной системы (если не проводилась последние 3 мес.)	Да/Нет
11.	Выполнен биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), общий и прямой билирубин, холестерин, триглицериды ЛПНП ) (если не проводился в предшествующие 6 месяцев)	Да/Нет
12.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (если не проводился в предшествующие 2 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. Fouchier SW, Defesche JC. Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. *Curr Opin Lipidol* 2013;24:332—8.
4. 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; 2012
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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
10. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Некрасова Т.П., Аюшева Г.И., Масленников Р.В. Редкие формы неалкогольной жировой болезни печени: наследственный дефицит лизосомной кислой липазы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):41-51.
11. Riva S., Spada M., Sciveres M., Minervini M., Cintonino D., Maggiore G., et al. Hepatocarcinoma in a child with cholesterol ester storage disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40:784.
12. 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
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. 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/>

15. 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.
16. 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)
17. Hulkova H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology* 2012;60:1107e13.
18. Strebinger G, Müller E, Feldman A. and Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency – early diagnosis is the key *Hepat Med.* 2019; 11: 79–88.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Maciejko, J.J. Managing Cardiovascular Risk in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Am J Cardiovasc Drugs* 17, 217–231 (2017)
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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]
29. 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.
30. 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.
31. 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

32. Santos Silva E., Klaudel-Dreszler M., Bakula A., Oliva T., Sousa T., Fernandes P.C., Tytki-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.
33. 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
34. В.Е.Новиков, Е.И.Климкина// Фармокология гепатопротекторов// Обз. клин.фармакол. лек.тер.-2005-Т.4- №1.-с.2-20.
35. Строкова Т.В., Багаева М.Э., Матинян И.А. Дефицит лизосомной кислой липазы РМЖ . 2017. 25(19):1346-1351
36. 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.
37. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Поражения печени при болезни Вольмана у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 1 (137). С. 68-77.

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

1. **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).
2. **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**- академик РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.
3. **Баранов Александр Александрович**- академик РАН, профессор, д.м.н., Почетный Председатель Исполкома Союза педиатров России. Награды: Орден Трудового Красного Знамени, Орден Почета, Орден «За заслуги перед Отечеством» IV степени, Орден «За заслуги перед Отечеством» III степени.

4. **Ивашкин Владимир Трофимович**, академик РАН, профессор, д.м.н., директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, габ.строэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко
5. **Хавкин Анатолий Ильич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, Председатель общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов.
6. **Михайлова Светлана Витальевна** -д.м.н., заведующая отделением ФГБУ «Российская Детская Клиническая Больница» МЗ РФ.
7. **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).
8. **Строкова Татьяна Викторовна**, д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии"
9. **Багаева Мадлена Энверовна**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии"
10. **Волынец Галина Васильевна**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии ОСП Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России
11. **Жаркова Мария Сергеевна**, к.м.н., заведующая отделением гепатологии, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко
12. **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).

13. **Албегова Марина Бечербиевна**, к.м.н., заведующая консультативно-педиатрическим отделением отдела Педиатрии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. Ак. В.И. Кулакова»
14. **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
15. **Туманова Елена Леонидовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России»
16. **Первунина Татьяна Михайловна**, к.м.н., Директор Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова МЗ РФ
17. **Ежов Марат Владиславович**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК» МЗ РФ
18. **Пашкова Ирина Евгеньевна**, к.м.н., заведующая педиатрическим отделением ФГБУ "НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова" МЗ РФ
19. **Печатникова Наталья Леонидовна**, врач-невролог, заведующий отделением, Морозовская ДГКБ ДЗМ
20. **Сурков Андрей Николаевич**, д.м.н., заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой ФГАУ НМИЦ Здоровья детей
21. **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.
22. **Каменец Елена Анатольевна** сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков.
23. **Матинян Ирина Александровна** - к.м.н., врач-педиатр Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии"
24. **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 относятся 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- кардиологи детские;

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)

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
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)

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
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"

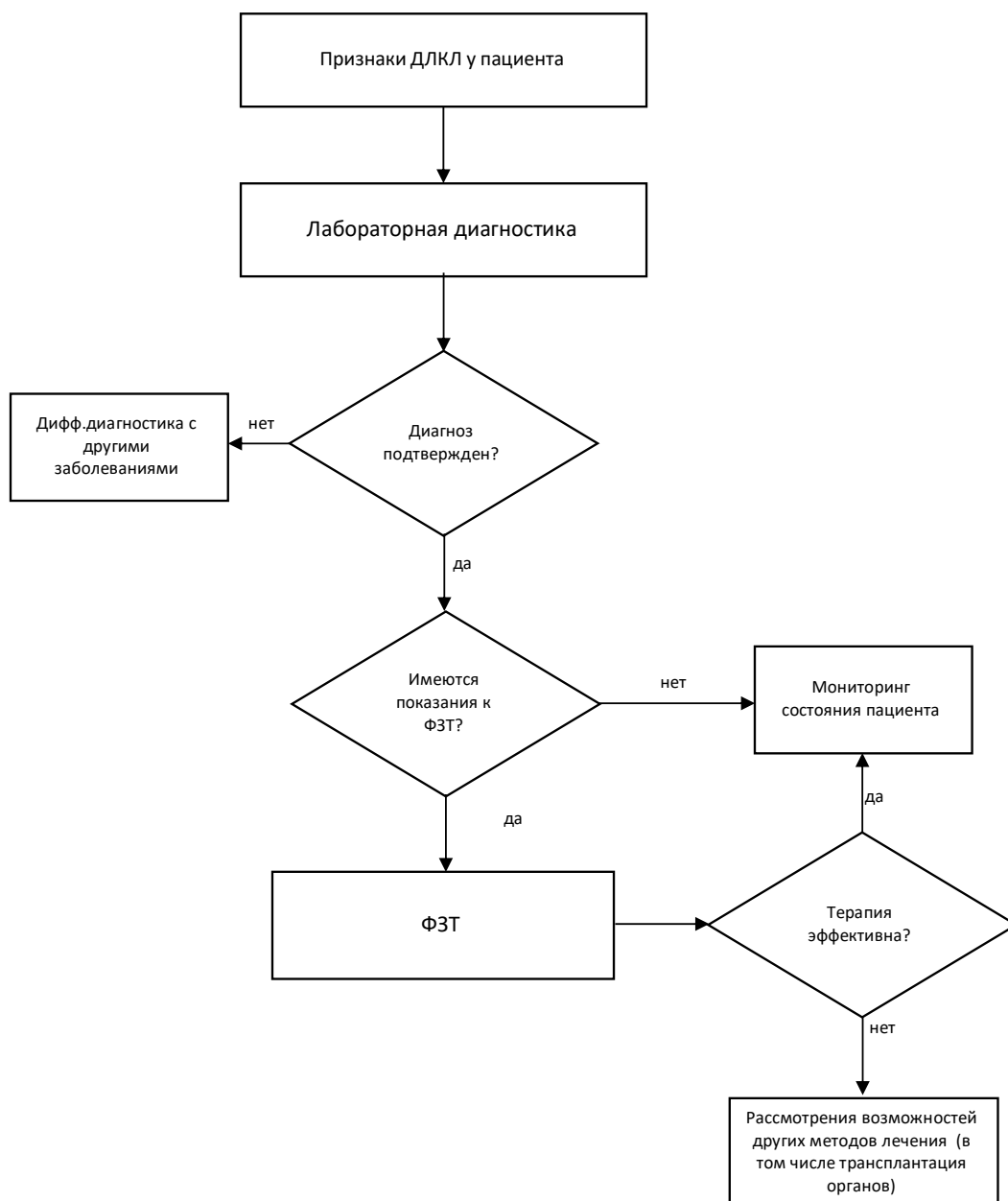
**Информация о лекарственных средствах:** <https://grls.rosminzdrav.ru/>

**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

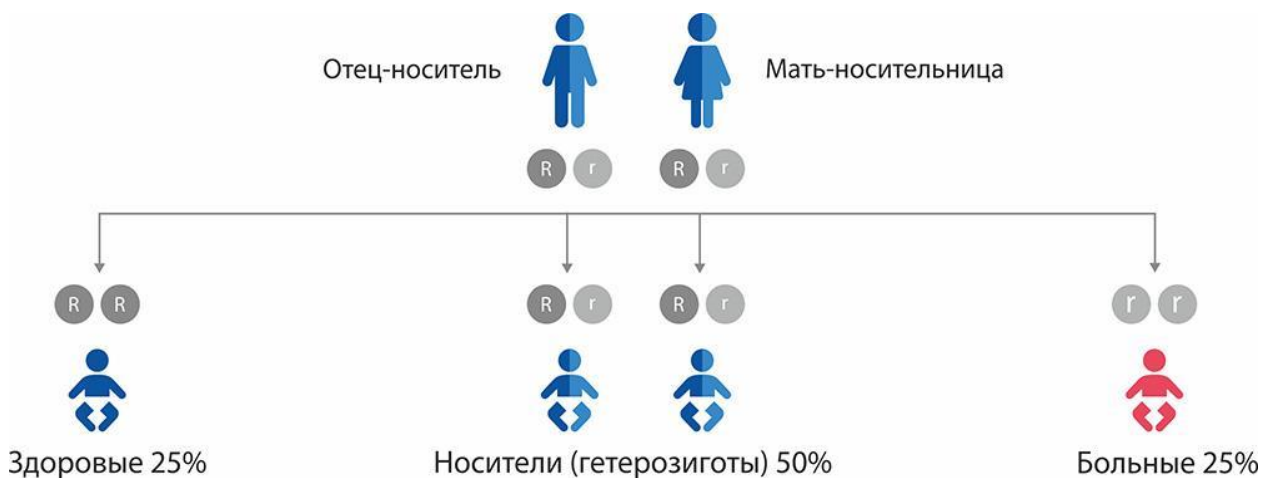
### Почему возникает заболевание?

ДЛКЛ- наследственное заболевание. Наследуется оно по особому типу- аутосомно-рецессивному 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.

При ДЛКЛ оба родителя являются носителями мутации, но не болеют, т.к. у них есть вторая копия здорового гена. Риск рождения ребенка с ДЛКЛ в данном случае составляет 25%. Ребенок с ДЛКЛ наследует одну копию “больного” гена от отца и одну— от матери. Заболевание проявляется только в случае наличия двух копий поврежденного гена. 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, инфантильная форма ДЛКЛ (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 переменчивы и могут быть связаны с природой, лежащих в основе мутаций.

При инфантильной 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 любой 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 инфантильной формой ДЛКЛ (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 1раз в две недели детям и взрослым и 1 раз в неделю младенцам. Доза составляет 1мг/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 и 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 низко-жировая 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**

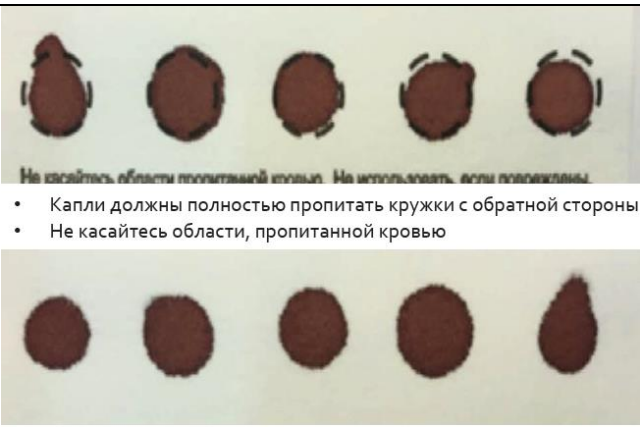
**Приложение Г1 Сравнение проявлений инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана) и болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ)**

Проявление	БВ	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
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 ¾ 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</p>	 <p>Рисунок 1. Образец правильного нанесения крови на карточку-</p>
--	---

выделенную область на фильтре (рис. 1). Предпочтительно собирать образцы после еды через 40 минут - 1 час. Возможно также осуществить забор крови и натошак.

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

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 image shows a rectangular card for a blood filter. At the top, there are five circular punch holes. Below them, the text reads: "903", "2023-10", and "Lot 000002Q/W001". Underneath is the instruction "Хранить при +2 - +25 C°". In the center, there is a box labeled "SN" containing the number "6 0010608". Below this, there are several rows of a grid for entering information: "ФИО Пациента", "Дата рождения", "Дата взятия крови", "Пол", "ФИО Врача", "ЛПУ / Город / Адрес", "E-mail врача", and "Телефон врача". At the bottom, there is a section for "Тест" with checkboxes for "Фабри", "Помпе", "Гоше", "МПС1", "Lyso-GL-1", "Lyso-GL-3", and "Семейный скрининг. Мутации".

фильтр

2. Образец карточки-фильтра

Рисунок

### 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\*\***

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

<sup>1</sup> - 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)\*

**Приложение Г5. Частота проведения обследования у пациентов с ДЛКЛ на фоне ферментной заместительной терапии**

Параметры	До терапии	На фоне ФЗТ ДЛКЛ (инфузия Себелипазы-альфа** каждые две недели)									
		Первый год терапии						Последующие годы			
		Неделя			Месяц			Месяц			
		0	2	4	3	6	12	3	6	9	12
Динамика роста и веса (SD, ИМТ)	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Размер печени и селезенки (пальпаторно и перкуторно)	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Общий анализ крови	X	x		x	x	x	x	x	x	x	x
Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, билирубин, альбумин, глюкоза, креатинин)	X	x		x	x	x	x	x	x	x	x
Липидограмма (общ.холестерин, ЛПВП, ЛПНП, Триглицериды)	X	x		x	x	x	x	x	x	x	x
Коагулограмма	X	x		x	x	x			x		x
УЗИ брюшной полости (печень, селезенка, надпочечники, диаметр воротной и селезеночной вен)	X	x				x	x		x		x
МРТ (печень, селезенка, надпочечники)	X	x				x	x				x
Фибросканирование	X	x				x	x				x
Оценка нежелательных явлений	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Консультация диетолога	X	x				x	x				x
Консультация кардиолога (по показаниям)	X	x				x	x				x
Консультация невролога (по показаниям)	X	x				x	x				x
Консультация эндокринолога (по показаниям)	X	x				x	x				x

SD – стандартное отклонение роста для данного пола и возраста




-  - контроль до терапии в клиническом центре
-  - промежуточный контроль
-  - контроль в клиническом центре

Table 3. Schedule of Ongoing Monitoring of Adults and Children With LAL Deficiency.

Assessment	Frequency				
	At 1 Month	Every 3 Months up to 1 year and Every 6–12 Months Thereafter	Every 3 Months up to 1 year and Annually Thereafter	Annually	Multiannually
Comprehensive clinical evaluation			X		
Cardiovascular evaluation					
Lipid profile <sup>a</sup>		X			
Noninvasive cardiovascular assessment					X <sup>b</sup>
Hepatic evaluation <sup>c</sup>					
Hepatic tests <sup>d</sup>	X	X			
Noninvasive liver assessment <sup>e</sup>				X	
Other					
Kidney function tests <sup>f</sup>		X			
Blood tests <sup>g</sup>				X	

a

Total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and calculated non-HDL-C and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C); direct LDL-C measurement is recommended if triglycerides are >400 mg/dL (4.52 mmol/L). Optional tests include very low-density lipoprotein, chylomicrons, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, lipoprotein(a), and LDL particle number.

b

Every 1 to 2 years for patients with atherosclerosis and every 2 to 5 years for stable patients.

c

A follow-up liver biopsy for worsening/reversal of disease may be considered at the treating clinician's discretion.

d

Alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyltransferase, and alkaline phosphatase activity.

e

Transient elastography or other imaging methods measuring liver stiffness, acoustic radiation force impulse imaging, or shear-wave transient elastography.

f

Blood urea nitrogen, serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate.

g

Complete blood cell count, red blood cell count, white blood cell count, hemoglobin level, hematocrit, platelet count, prothrombin time, and international normalized ratio.

## Приложение Гб. 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.