

Эндокринная орфанетика:  
достижения и перспективы

Клинический случай дефицита лизосомной кислой липазы

ВВЕДЕНИЕ

- ✓ Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) – хроническое прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит дефект гена LIPA, приводящее к накоплению сложных эфиров холестерина и триглицеридов в печени, селезенке, стенках кровеносных сосудов и других тканях
- ✓ ДЛКЛ имеет множество «масок» т.к. ДЛКЛ – это спектр клинических фенотипов с разным характером течения и прогнозом болезни
- ✓ ДЛКЛ у младенцев имеет быстрый прогресс, что может привести к раннему летальному исходу (как правило уже к 4 месяцу жизни)
- ✓ ДЛКЛ у детей и взрослых имеет медленный прогресс, но также приводящий к поражению печени, вплоть до печеночной недостаточности, и смерти от осложнений
- ✓ Диагностика ДЛКЛ не требует от врача-специалиста «значимых» усилий – диагностика (первостепенно) простой тест в сухих пятнах крови (доступно, организовано)
- Выявлено более 100 мутаций, связанных со снижением или потерей функции:
- 50% – 60% пациентов имеют мутацию E8SJM (с.894G> A)
- Между генотипом и фенотипом корреляций не выявлено, но с.894G>A чаще встречается у детей старшего возраста и взрослых (не младенцев)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для подтверждения диагноза определена активность кислой липазы в пятнах высушенной крови и выполнен анализ гена методом массового параллельного секвенирования на приборе Illumina (МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова)

РЕЗУЛЬТАТЫ. Анамнез заболевания:

Девочка от 1-ой физиологически протекавшей беременности, срочных самостоятельных родов, вес при рождении 3200 г, длина 54 см, грудное вскармливание до 1 года, прикорм с 6 мес. Росла и развивалась по возрасту.

ОКТАБРЬ 2019 (8 ЛЕТ)  
Обратились к педиатру в связи с болями в коленных суставах в течение месяца, возникающие при физической нагрузке. Диагноз: артралгии на фоне диспластического синдрома.

АВГУСТ 2022 (11 ЛЕТ)  
Жалобы на жажду, полиурию, диагностирован сахарный диабет 1 типа, кетоацидоз. Холестерин повышен до 9,87 ммоль/л, печеночные трансаминазы в норме, триглицериды 13,17 ммоль/л. Начата базис-болюсная инсулинотерапия.

ИЮНЬ 2023 (12 ЛЕТ)  
Госпитализация для постановки инсулиновой помпы, выявлено повышение АЛТ до 96 ед/л и АСТ до 61 ед/л, холестерин 7,5 ммоль/л, гликированный гемоглобин 5,85%. При проведении Уз исследования и эластографии печени выявлен стеатоз в фазе стеатогепатита с минимальным цитолизом без холестаза.

СЕНТЯБРЬ 2023 (12 ЛЕТ)  
Диагноз: Нарушение липидного обмена, дефицит лизосомной кислой липазы, Неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит. Сахарный диабет 1 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,0%, текущий 5,4%.  
АЛТ 69 ед/л, АСТ 59 ед/л, холестерин 5,37 ммоль/л.

Определение активности кислой липазы в пятнах высушенной крови (Болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина, MIM 278000) 04.07.2023

Энзимодиагностика				
Наименование фермента	Активность	Норма	Ед. изм	Биолог. мат.
Кислая липаза (пятна крови)	0,01	0,16 - 1,8	нМ/час/пятно	Пятно крови

Заключение: Активность кислой липазы при измерении в сухих пятнах крови резко снижена.

Эластография печени 15.09.2023

Кол-во измерения	Медиана эл-ки	IQR	Фиброз по METAVIR	Стеатоз	CAP
12	4,8 кПа	0,3 кПА (6%)	F0	S3	322

Полный анализ гена LIPA (Болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина, MIM 278000) 08.08.2023

- Анализ гена LIPA (MIM 613497, транскрипт RefSeq:NM\_000235; дефицит лизосомной кислой липазы (MIM #278000), AP тип наследования). Референсная последовательность генома человека - hg19. Интегральная оценка покрытия по всем целевым генам составляет 97,5%. Ген LIPA "покрыт" полностью.
- В экзоне 8 выявлена однонуклеотидная замена NM\_000235.4:с.894G>A в гомозиготном состоянии, глубина покрытия точки х906). Популяционная частота альтернативного аллеля (MAF) по данным базы gnomAD (The Genome Aggregation Database, v.2.1.1) составляет 0,0009. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности приводит к повреждению сайта сплайсинга и описан в базе данных по мутациям человека HGMD как патогенный (CS951467).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** 1. У девочки выявлена мутация E8SJM (с.894G> A), диагностирован дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ).  
2. Пациент в настоящее время в ферментозаместительной терапии не нуждается, но своевременная диагностика ДЛКЛ позволяет нам отслеживать необходимые показатели в динамике, чтобы своевременно назначить данную терапию.

**КОНТАКТЫ.** Чубаров Тимофей Валерьевич  
Телефон 8 (910)-248-77-38  
E-mail: chubarov25@yandex.ru