

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15263-70>

Современные представления о дефиците лизосомной кислой липазы (обзор литературы)

Н.Н. Котова, В.А. Щербак, Н.М. Щербак

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

АННОТАЦИЯ

Дефицит лизосомной кислой липазы — редкое гетерогенное аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, проявления которого часто приводят к тяжелой заболеваемости и смертности. Развитие заболевания связано с накоплением эфиров холестерина и триглицеридов в органах и тканях, что в свою очередь приводит к развитию атеросклероза, гепатоспленомегалии, цирроза печени, синдрому мальабсорбции и других симптомов. Истинная распространенность заболевания неизвестна, предполагаемая частота встречаемости в России — 1 : 100 000–150 000 детского населения. В зависимости от остаточной активности фермента выделяют два варианта клинического течения заболевания. Наиболее тяжелым, а также редким вариантом является болезнь Вольмана, выявленная и описанная в 1961 г. израильским невропатологом Моше Вольманом. Данное заболевание прогрессирует в течение первого года жизни ребенка и в большинстве случаев в связи со сложностями диагностики приводит к гибели. Более легкий, но частый вариант течения дефицита лизосомной кислой липазы, встречающийся у детей старше года и взрослых, — болезнь накопления эфиров холестерина, описанная в 1968 г. Неспецифичность симптомов дефицита лизосомной кислой липазы на ранней стадии приводит к тому, что диагностика данного состояния удлинняется или упускается клиницистами. Повышение печеночных ферментов в сочетании с гепато- и спленомегалией, дислипидемией должно настораживать врача и приводить к ранней диагностике дефицита лизосомной кислой липазы еще на амбулаторном этапе обследования, тем самым увеличивая продолжительность и качество жизни пациентов. Дифференциальная диагностика проводится с болезнью Гоше, Ниманна–Пика, семейной гиперхолестеринемией, неалкогольным стеатогепатитом и другими болезнями накопления. Основным методом лечения заключается в заместительной ферментотерапии себелипазой-альфа. Исследования показали ее эффективность в увеличении продолжительности жизни пациентов. Рекомендуется в тактике ведения пациентов с дефицитом лизосомной кислой липазы на всех этапах использовать мультидисциплинарный подход, поскольку заболевание характеризуется поражением многих органов и систем и требует комплексной терапии. В статье рассмотрены биохимические, патофизиологические процессы, происходящие в организме при дефиците лизосомной кислой липазы.

Ключевые слова: атеросклероз; болезнь Вольмана; болезнь накопления эфиров холестерина; цирроз печени; лизосомная кислая липаза; *LIPA*; неалкогольный стеатогепатит; жирные кислоты; липаза; липиды.

Как цитировать

Котова Н.Н., Щербак В.А., Щербак Н.М. Современные представления о дефиците лизосомной кислой липазы (обзор литературы) // Педиатр. 2024. Т. 15. № 2. С. 63–70. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15263-70>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15263-70>

Modern concepts about lysosomal acid lipase deficiency (review)

Nadezhda N. Kotova, Vladimir A. Shcherbak, Natalia M. Shcherbak

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

ABSTRACT

Lysosomal acid lipase deficiency is a rare heterogeneous autosomal recessive heterogeneous genetic disorder whose manifestations often result in severe morbidity and mortality. The development of the disease is associated with the accumulation of cholesterol esters and triglycerides in organs and tissues, which in turn leads to the development of atherosclerosis, hepatosplenomegaly, liver cirrhosis, malabsorption syndrome and other symptoms. The true prevalence of the disease is unknown, the estimated incidence in Russia is 1 : 100,000–150,000 of the child population. Depending on the residual activity of the enzyme, 2 variants of the clinical course of the disease are distinguished. The most severe and also rare variant is Wolman's disease, identified and described in 1961 by Israeli neurologist Moshe Wolman. This disease progresses during the first year of a child's life and in most cases, due to the difficulties of diagnosis, leads to the death of patients. A milder but more common variant of LAL-D, occurring in children over one year of age and adults, is cholesteryl ester storage disease, described in 1968. The nonspecificity of symptoms of LAL-D at an early stage leads to the fact that the diagnosis of this condition is prolonged or missed by clinicians. An increase in liver enzymes in combination with hepato- and splenomegaly, dyslipidemia should alert the doctor and lead to early diagnosis of LAL-D even at the outpatient stage of examination, thereby increasing the duration and quality of life of patients. Differential diagnosis is carried out with Gaucher disease, Niemann–Pick disease, familial hypercholesterolemia, non-alcoholic steatohepatitis and other storage diseases. The main method of treatment is enzyme replacement therapy with sebelipase- α . Studies have shown its effectiveness in increasing the life expectancy of patients. It is recommended to use a multidisciplinary approach in the management of patients with LAL-D at all stages, since the disease is characterized by damage to many organs and systems and requires complex therapy. The biochemical and pathophysiological processes occurring in the body with deficiency of lysosomal acid lipase are considered.

Keywords: atherosclerosis; Wolman's disease; cholesteryl ester storage disease; cirrhosis of the liver; lysosomal acid lipase; *LIPA*; LAL-D; non-alcoholic steatohepatitis; fatty acid; lipase; lipids.

To cite this article

Kotova NN, Shcherbak VA, Shcherbak NM. Modern concepts about lysosomal acid lipase deficiency (review). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2024;15(2):63–70. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15263-70>

Received: 27.02.2024

Accepted: 21.03.2024

Published: 30.04.2024

ВВЕДЕНИЕ

Лизосомы — внутриклеточные органеллы, которые содержат множество ферментов, необходимых для деградации ряда макромолекул. Эти ферменты имеют кислый pH и гидролизуют мукополисахариды, гликофинголипиды и олигосахариды. Каждый фермент специфичен для определенной молекулы и необходим для ее катаболизма. Нарушения накопления возникают из-за дефекта в этих ферментах, что приводит к накоплению специфического субстрата в лизосомах, это в конечном итоге вызывает клеточную дисфункцию [30].

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) — редкое гетерогенное аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, проявления которого часто приводят к тяжелой заболеваемости и смертности. ДЛКЛ характеризуется накоплением сложных эфиров холестерина и триглицеридов преимущественно в печени и селезенке [29, 41]. Заболевание связано с мутациями в гене лизосомной кислой липазы (ЛКЛ), расположенном на хромосоме 10q23.2-q23.3, кодирующей полипептид из 372 аминокислот с сигнальной последовательностью из 27 аминокислот, необходимой как для секреции, так и для нацеливания ЛКЛ на лизосомы [14, 20, 36].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Истинная распространенность заболевания неизвестна, по оценкам составляет от 1 : 40 000 до 1 : 300 000 детей [2, 4]. Предполагаемая частота встречаемости в России — 1 : 100 000–150 000 случаев [3]. ДЛКЛ с младенческим началом обычно приводит к летальному исходу в течение первых 12 мес. жизни [18, 41]. Тяжелое заболевание подтипа ДЛКЛ называется болезнью Вольмана и проявляется различными симптомами, такими как гепатомегалия, спленомегалия, рвота, диарея, кальцификация надпочечников и нарушение кроветворения, включая анемию и тромбоцитопению. Пациенты обычно не проживают более года. Легкий подтип заболевания ДЛКЛ называется болезнью накопления эфиров холестерина (БНЭХ). В этом случае пациенты страдают гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и дефицитом липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [18, 26, 34].

БИОХИМИЯ

Ряд авторов подробно описывает регуляторную роль ЛКЛ. ЛКЛ опосредует как внутриклеточный, так и внеклеточный липолиз по механизму, зависящему от типа клетки. ЛКЛ гидролизует нейтральные липиды, доставляемые в лизосомы посредством эндоцитоза липопротеидов множества клеток [8]. Таким образом, лизосомальный липолиз связывает метаболизм липидов с различными клеточными функциями, поскольку многие метаболические производные холестерина и жирных кислот служат

лигандами для ядерных рецепторов и факторов транскрипции, которые оказывают глубокое воздействие на метаболизм липидов [21].

ГЕНЕТИКА

На сегодняшний день зарегистрировано в общей сложности 120 мутаций, связанных с заболеванием. Ген, кодирующий кислотную липазу, назван *LIPA* [9]. Существует 21 вариант *LIPA*, определяющий уровень остаточной ферментативной активности и напрямую связанный с прогрессированием заболевания [12]. Болезнь Вольмана характеризуется активностью ЛКЛ от ее полного отсутствия до менее чем 1 %, в то время как активность ЛКЛ при БНЭХ обычно колеблется от <1 до 10 % в периферических лейкоцитах и культивируемых фибробластах. Наиболее распространенный дефект — мутация сплайсинга в экзоне 8, который обнаруживается примерно у половины всех детей и взрослых с ДЛКЛ [4, 26, 34].

Другие авторы описывают в своем исследовании то, что экспрессия гена *LIPA*, кодируемая ЛКЛ, является низкой в гладкомышечных клетках артерий как человека, так и мышей, что интерпретируется как естественный факт, а не следствие мутаций, и служит очевидной причиной перегрузки сложных эфиров холестерина в лизосомах макрофагов и гладкомышечных клеток при атеросклерозе. Было обнаружено также, что низкая активность ЛКЛ в крови связана с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [20, 40]. Данная теория была подтверждена, и доказано, что снижение ЛКЛ связано с НАЖБП, поскольку ЛКЛ как в крови, так и в тромбоцитах прогрессивно снижается в зависимости от стадии заболевания. Снижение уровня ЛКЛ в крови на не цирротической стадии уникально для НАЖБП, а не для других этиологий поражения печени, и связано с НАЖБП, перенесенной после трансплантации печени [13].

КЛИНИКА

Прогрессирующее накопление липидов в лизосомах и цитоплазме клинически проявляется в виде гепатоспленомегалии, стеатоза печени, фиброза и/или цирроза печени, которые могут прогрессировать до печеночной недостаточности [1]. Проявления могут варьировать, но обычно включают повышение уровня сывороточной аланинаминотрансферазы, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности и низкие уровни холестерина ЛПВП. Уровни триглицеридов также могут быть повышены у этих пациентов. Дислипидемия наблюдается у всех больных и может привести к ускоренному развитию атеросклероза. Хотя фенотипический спектр ДЛКЛ сильно варьирует, его клинические признаки обычно включают в себя все вышеперечисленные симптомы. При отсутствии лечения прогрессирующая печеночная дисфункция, связанная с ДЛКЛ, приводит к печеночной недостаточности, что делает необходимой трансплантацию печени [35].

Большинство авторов в своих работах отмечают различия в активности ЛКЛ, связанные с детским вариантом (болезнь Вольмана) и БНЭХ, что проявляется множественностью клинических фенотипов. Редкость случаев означает, что наши знания основаны на опубликованных отчетах, а данные о долгосрочной выживаемости отсутствуют. Мутации в генах *LIPA*, сохраняющие большую остаточную активность, приводят к более мягким фенотипам БНЭХ, проявляющимся позже в детском или взрослом возрасте [6]. ДЛКЛ можно упустить из виду или неправильно диагностировать, когда имеющиеся признаки неотличимы от НАЖБП или дислипидемии [21, 22, 30]. В своем исследовании авторы доказали, что снижение активности ЛКЛ, даже при отсутствии генетических заболеваний, связано с развитием прогрессирующего стеатоза печени не только при ДЛКЛ [39].

При БНЭХ присутствуют различные симптомы, которые обычно начинаются в возрасте 5 лет, хотя могут развиваться позже. У большинства пострадавших детей наблюдаются повышенный уровень холестерина и липопротеидов низкой плотности, низкий уровень холестерина и ЛПВП, ускоренное развитие атеросклеротических изменений в сердечно-сосудистой системе, гепатомегалия и спленомегалия, постепенно приводящие к фиброзу и циррозу печени. Более того, некоторые дети страдают мальабсорбцией, рвотой, диареей, стеатореей и нарушением роста [31, 37].

Большинство авторов обращают внимание на абдоминальный синдром, приводящий к частому обращению за амбулаторной медицинской помощью. Помимо болей в животе такие симптомы, как гепатомегалия, спленомегалия, желтуха и/или дисфункция желчного пузыря необходимо трактовать как «красные флаги», связанные с ДЛКЛ [20].

ДИАГНОСТИКА

В диагностических целях активность ЛКЛ может быть оценена в лейкоцитах периферической крови, культивируемых фибробластах кожи или печени с использованием меченых радиоактивностью природных субстратов или синтетических производных 4-метилумбеллиферона или р-нитрофенола. Пренатальная диагностика уровня ЛКЛ также может быть проведена путем тестирования культивируемых ворсинок хориона или клеток плода [15, 17, 18].

Когда аутосомно-доминантное наследование заболевания исключено, рекомендуется проведение малоинвазивного скрининга на выявление ДЛКЛ. Данное исследование считается золотым стандартом диагностики. В пятнах засохшей крови исследуют ферментативную активность ЛКЛ. При результатах от 5 до 10 %, означающих нормальную ферментативную активность, следует провести повторное тестирование и молекулярное секвенирование, прежде чем ставить точный диагноз. Результаты >10 % означают, что у человека нормальная ферментативная активность ЛКЛ [14, 41].

Неонатальный скрининг используют для выявления детей, страдающих многими заболеваниями. Он был первоначально предложен доктором Гатри в 1960-х годах для диагностики фенилкетонурии [14, 24]. Для скрининга новорожденных использовали метод, называемый «пятнами засохшей крови» [16]. Поскольку в настоящее время гено-фенотипическая корреляция зарегистрирована лишь на уровне клинической формы ДЛКЛ (болезнь Вольмана либо БНЭХ), молекулярно-генетическое исследование применяется только для подтверждения, а не установления диагноза ДЛКЛ [18].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Симптомы дефицита ЛКЛ часто напоминают более распространенные состояния, такие как болезнь Гоше, семейная гиперхолестеринемия, неалкогольный стеатогепатит, болезнь Ниманна–Пика или криптогенный цирроз. Тестирование уровня активности ЛКЛ привело к успеху в выявлении пациентов с дефицитом ЛКЛ среди групп, у которых ранее были диагностированы вышеуказанные состояния [17, 33].

ЛЕЧЕНИЕ

Раннее лечение ограничивалось контролем уровня холестерина и профилактикой преждевременного атеросклероза. Из-за отсутствия безопасного и эффективного лечения для контроля проявлений ДЛКЛ применялись статины отдельно или в комбинации с другими гиполипидемическими средствами для улучшения липидного профиля за счет снижения концентрации сывороточного холестерина и триглицеридов [36, 38].

Разработка заместительной ферментной терапии (ЗФТ) лизосомных болезней накопления впервые была продемонстрирована на примере болезни Гоше 1-го типа. В настоящее время доступны ЗФТ для других лизосомных нарушений накопления, но до недавнего времени не было эквивалента для ДЛКЛ [4, 35].

В 2015 г. в США была одобрена ЗФТ, пациенты в большинстве европейских и азиатских стран получили доступ к препарату себелипаза альфа. Это рекомбинантная форма человеческой ЛКЛ, производимая с использованием технологии ДНК в клеточной культуре куриного яйца. ЗФТ предназначена для восстановления уровня ферментативной активности, достаточного для гидролиза эфиров холестерина и предотвращения их дальнейшего накопления. Детям старше 6 мес. и взрослым препарат вводят в дозе из расчета 1 мг/кг каждые 2 нед. Разрешено увеличение дозы до 3 мг/кг 1 раз в 2 нед. исходя из клинического ответа.

В качестве заменителя фермента себелипаза альфа была клинически признана эффективной, что нашло отражение в результатах исследований [10]. Было выявлено

снижение уровня сывороточных трансаминаз, липидов и других родственных маркеров с приемлемым профилем безопасности. В долгосрочной перспективе эти улучшения способствуют восстановлению физического состояния пациентов и, в конечном итоге, снижению общей заболеваемости и смертности [5, 7, 25]. Было проведено исследование, в результате которого авторы смогли предоставить убедительные данные об эффективности и безопасности применения ЗФТ у детей в возрасте 6 мес. ЗФТ привела к более длительной выживаемости пострадавших младенцев [11, 32, 34].

Диетотерапия с пониженным содержанием жиров является стандартом лечения, успешно уменьшая уровень липидов у пациентов [19, 23, 30]. Для лиц, страдающих БНЭХ, было рассмотрено применение фармакологических средств, включая статины и эзетимиб. Рассматривалась также возможность трансплантации печени. Помимо этих вариантов лечения, была предложена генная терапия с использованием аденоассоциированного вируса, но данное исследование проведено лишь на мышиной модели [15, 28]. Трансплантация печени была описана как один из вариантов лечения, но крайне редко приносящая пользу. После пересадки печени возможен рецидив заболевания, ибо она не устраняет дефектные ферменты. Предыдущие данные о терапии стволовыми клетками спорные, поскольку они дают лишь кратковременный эффект выживания [27].

Пациентов с ДЛКЛ наблюдает врач-гастроэнтеролог (и/или педиатр), а также генетик, необходима консультация диетолога с целью назначения низкожировой диеты. Рекомендуется в ведении пациентов с ДЛКЛ на всех этапах использовать мультидисциплинарный подход, поскольку заболевание характеризуется поражением многих органов и систем и требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [39].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева Н.В., Агапова И.А., Амелина Е.Л., и др. Прогрессирующее заболевание печени: дефицит лизосомной кислой липазы (клинические наблюдения) // РМЖ. 2018. № 5–2. С. 96–103. EDN: YQJMMR
2. Каменец Е.А., Печатникова Н.Л., Какаулина В.С., и др. Дефицит лизосомной кислой липазы у российских больных: молекулярная характеристика и эпидемиология // Медицинская генетика. 2019. Т. 18, № 8. С. 3–16. EDN: PSYCCI doi: 10.25557/2073-7998.2019.08.3-16
3. Федяков М.А., Барбитов Ю.А., Серебрякова Е.А., и др. Исследование частоты распространения дефицита лизосомной кислой липазы в российской популяции // Педиатрическая фармакология. 2018. Т. 15, № 2. С. 184–185. EDN: XNSDAL doi: 10.15690/pf.v15i2.1876

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, неспецифичность симптомов дефицита лизосомной кислой липазы на ранней стадии приводит к тому, что клиницисты удлинляют или упускают данное состояние при диагностике. Повышение печеночных ферментов в сочетании с гепато- и спленомегалией, дислипидемией должно настораживать и приводить к ранней диагностике дефицита лизосомной кислой липазы еще на амбулаторном этапе обследования, тем самым увеличивая продолжительность и качество жизни пациентов. Несмотря на сложность патологии, мы можем быть уверены в безопасности и эффективности заместительной ферментной терапии у детей и взрослых.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published, and agree to be accountable for all aspects of the study.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

4. Arnaboldi L., Ossoli A., Giorgio E., et al. LIPA gene mutations affect the composition of lipoproteins: Enrichment in ACAT-derived cholesteryl esters // Atherosclerosis. 2020. Vol. 297. P. 8–15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.026
5. Baratta F., Pastori D., Ferro D., et al. Reduced lysosomal acid lipase activity: A new marker of liver disease severity across the clinical continuum of non-alcoholic fatty liver disease? // World J Gastroenterol. 2019. Vol. 25, N 30. P. 4172–4180. doi: 10.3748/wjg.v25.i30.4172
6. Baronio F., Conti F., Miniaci A., et al. Diagnosis, treatment, and follow-up of a case of Wolman disease with hemophagocytic lymphohistiocytosis // Mol Genet Metab Rep. 2021. Vol. 30. ID 100833. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100833
7. Bashir A., Tiwari P., Duseja A. Enzyme replacement therapy in lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D): a systematic literature

- review // *Ther Adv Rare Dis.* 2021. Vol. 2. ID 26330040211026928. doi: 10.1177/26330040211026928
8. Besler K.J., Blanchard V., Francis G.A. Lysosomal acid lipase deficiency: a rare hereditary dyslipidemia, but a potential ubiquitous factor in the development of atherosclerosis and fatty liver dystrophy // *Front Genet.* 2022. Vol. 13. ID 1013266. doi: 10.3389/fgene.2022.1013266
 9. Brown E.E., Sturm A.C., Cuchel M., et al. Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association // *J Clin Lipidol.* 2020. Vol. 14, N 4. P. 398–413. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.011
 10. Burton B.K., Sanchez A.C., Kostyleva M., et al. Long-term sebelipase alfa treatment in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022. Vol. 74, N 6. P. 757–764. doi: 10.1097/MPG.0000000000003452
 11. Cappuccio G., Donti T.R., Hubert L., et al. Opening a window on lysosomal acid lipase deficiency: Biochemical, molecular, and epidemiological insights // *J Inherit Metab Dis.* 2019. Vol. 42, N 3. P. 509–518. doi: 10.1002/jimd.12057
 12. Carter A., Brackley S.M., Gao J., Mann J.P. The global prevalence and genetic spectrum of Lysosomal acid lipase deficiency: a rare condition that mimics NAFLD // *J Hepatol.* 2019. Vol. 70, N 1. P. 142–150. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.028
 13. Cohen J.L., Burfield J., Valdez-Gonzalez K., et al. Early diagnosis of infantile-onset lysosomal acid lipase deficiency in the advent of available enzyme replacement therapy // *Orphanet J Rare Dis.* 2019. Vol. 14, N 1. ID 198. doi: 10.1186/s13023-019-1129-y
 14. Ferri F., Mischitelli M., Tozzi G., et al. Reduced lysosomal acid lipase activity in blood and platelets is associated with nonalcoholic fatty liver disease // *Clin Transl Gastroenterol.* 2020. Vol. 11, N 2. ID e00116. doi: 10.14309/ctg.0000000000000116
 15. Gürbüz B.B., Güney İ., Bulut F.D., Dilek O. A rare cause of hepatomegaly and dyslipidemia: lysosomal acid lipase deficiency // *Turk J Pediatr.* 2020. Vol. 62, N 5. P. 831–835. doi: 10.24953/turkjp.2020.05.016
 16. Hong X., Chen Y., Barr M., Gelb M.H. Stratification of patients with lysosomal acid lipase deficiency by enzyme activity in dried blood spots // *Mol Genet Metab Rep.* 2022. Vol. 33. ID 100935. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100935
 17. Kohli R., Ratzu V., Fiel M.I., et al. Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group // *Mol Genet Metab.* 2020. Vol. 129, N 2. P. 59–66. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.11.004
 18. Korbelius M., Kunzel K.B., Bradich I., et al. Recent information on lysosomal acid lipase deficiency // *Trends Mol Med.* 2023. Vol. 29, N 6. P. 425–438. doi: 10.1016/J.molmed.2023.03.001
 19. Kulhas Celik I., Kucukcongar Yavas A., Unal Uzun O., et al. Successful sebelipase alfa desensitization in a pediatric patient // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019. Vol. 7, N 2. P. 732–733. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.012
 20. Kuloglu Z., Kansu A., Selbuz S., et al. The frequency of lysosomal acid lipase deficiency in children with unexplained liver disease // *Pediatr Gastroenterol J.* 2019. Vol. 68, N 3. P. 371–376. doi: 10.1097/MPG.0000000000002224
 21. Li F., Zhang H. Lysosomal acid lipase in lipid metabolism and beyond // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019. Vol. 39, N 5. P. 850–856. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312136
 22. Lipiński P., Ługowska A., Zakharova E.Y., et al. Diagnostic algorithm for cholesteryl ester storage disease: Clinical presentation in 19 Polish patients // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018. Vol. 67, N 4. P. 452–457. doi: 10.1097/MPG.0000000000002084
 23. Lyons H., Vouyoukas E., Higgins M., Maciejko J.J. Clinical and histologic liver improvement in siblings with lysosomal acid lipase deficiency after enzyme replacement // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020. Vol. 70, N 5. P. 635–639. doi: 10.1097/MPG.0000000000002671
 24. Lim J.S., Tan E.S., John C.M., et al. Inborn error of metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8 year journey from pilot to current program // *Mol Genet Metab.* 2014. Vol. 113, N 1–2. P. 53–61. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.07.018
 25. Malinová V., Balwani M., Sharma R., et al. Sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency: 5-year treatment experience from a phase 2 open-label extension study // *Liver Int.* 2020. Vol. 40, N 9. P. 2203–2214. doi: 10.1111/liv.14603
 26. Mashima R., Takada S. Lysosomal acid lipase deficiency: genetics, screening and preclinical studies // *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23, N 24. ID 15549. doi: 10.3390/ijms232415549
 27. Menon J., Shanmugam N., Srinivas S., et al. Wolman's disease: A rare cause of infantile cholestasis and cirrhosis // *J Pediatr Genet.* 2020. Vol. 11, N 2. P. 132–134. doi: 10.1055/s-0040-1715119
 28. Potter J.E., Petts G., Ghosh A., et al. Enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplant: A new paradigm of treatment in Wolman disease // *Orphanet J Rare Dis.* 2021. Vol. 16. ID 235. doi: 10.1186/s13023-021-01849-7
 29. Schonfeld E.A., Brown R.S. Jr. Genetic causes of liver disease: When to suspect a genetic etiology, initial lab testing, and the basics of management // *Med Clin North Am.* 2019. Vol. 103, N 6. P. 991–1003. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.003
 30. Sen Sarma M., Tripathi P.R. Natural history and management of liver dysfunction in lysosomal storage disorders // *World J Hepatol.* 2022. Vol. 14, N 10. P. 1844–1861. doi: 10.4254/wjh.v14.i10.1844
 31. Щербак В.А. Синдром диспепсии у детей Забайкальского края // *Transbaikal Medical Bulletin.* 2022. № 3. С. 1–8. EDN: MZWYMU doi: 10.52485/19986173_2022_3_1
 32. Shen J.J., Davis J.L., Hong X., et al. A case of lysosomal acid lipase deficiency confirmed by response to sebelipase alfa therapy // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020. Vol. 71, N 6. P. 726–730. doi: 10.1097/MPG.0000000000002870
 33. Shet S., Toth P.P., Baum S.J., Aggarwal M. To distinguish lysosomal acid lipase deficiency from familial hypercholesterolemia // *JACC Case Rep.* 2023. Vol. 24. ID 102023. doi: 10.1016/j.jaccas.2023.102023
 34. Strebinger G., Muller E., Feldman A., Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency is the key to early diagnosis // *Hepat Med.* 2019. Vol. 11. P. 79–88. doi: 10.2147/HMER.S201630
 35. 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. doi: 10.2147/TACG.S86760
 36. Suarez-Zamora D.A., Rojas-Rojas M.M., Ordonez-Guerrero F., et al. Pediatric patients with lysosomal acid lipase deficiency // *Rev Esp Patol.* 2023. Vol. 56, N 2. P. 113–118. doi: 10.1016/J.patol.2021.03.005
 37. Sustar U., Groselj U., Trebusak Podkrajsek K., et al. Early discovery of children with lysosomal acid lipase deficiency with the universal familial hypercholesterolemia screening program // *Front Genet.* 2022. Vol. 13. ID 936121. doi: 10.3389/fgene.2022.936121

38. Tebani A., Sudrié-Arnaud B., Boudabous H., et al. Large-scale screening of lipase acid deficiency in at risk population // *Clin Chim Acta*. 2021. Vol. 519. P. 64–69. doi: 10.1016/j.cca.2021.04.005
39. da Rosa Vitek C., Schmitz A.C., de Oliveira J.M.D., et al. Lysosomal acid lipase deficiency in pediatric patients: a general overview // *J Pediatr (Rio de Janeiro)*. 2022. Vol. 98, N 1. P. 4–14. doi: 10.1016/j.jpmed.2021.03.003

REFERENCES

1. Ageeva NV, Agapova IA, Amelina EL, et al. Progressive liver disease: lysosomal acid lipase deficiency (clinical observations). *RMJ*. 2018;(5–2):96–103. (In Russ.) EDN: YQJMMP
2. Kamenets EA, Pechatnikova NL, Kakaulina VS, et al. Lysosome acid lipase deficiency in Russian patients: molecular characteristic and epidemiology. *Medical Genetics*. 2019;18(8):3–16. EDN: PSYCCI doi: 10.25557/2073-7998.2019.08.3-16
3. Fedyakov MA, Barbitov YuA, Serebryakova EA, et al. The incidence of lysosomal acid lipase deficiency in the Russian population. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(2):184–185. EDN: XNSDAL doi: 10.15690/pf.v15i2.1876
4. Arnaboldi L, Ossoli A, Giorgio E, et al. LIPA gene mutations affect the composition of lipoproteins: Enrichment in ACAT-derived cholesteryl esters. *Atherosclerosis*. 2020;297:8–15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.026
5. Baratta F, Pastori D, Ferro D, et al. Reduced lysosomal acid lipase activity: A new marker of liver disease severity across the clinical continuum of non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol*. 2019;25(30):4172–4180. doi: 10.3748/wjg.v25.i30.4172
6. Baronio F, Conti F, Miniaci A, et al. Diagnosis, treatment, and follow-up of a case of Wolman disease with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mol Genet Metab Rep*. 2021;30:100833. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100833
7. Bashir A, Tiwari P, Duseja A. Enzyme replacement therapy in lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D): a systematic literature review. *Ther Adv Rare Dis*. 2021;2:26330040211026928. doi: 10.1177/26330040211026928
8. Besler KJ, Blanchard V, Francis GA. Lysosomal acid lipase deficiency: a rare hereditary dyslipidemia, but a potential ubiquitous factor in the development of atherosclerosis and fatty liver dystrophy. *Front Genet*. 2022;13:1013266. doi: 10.3389/fgene.2022.1013266
9. Brown EE, Sturm AC, Cuchel M, et al. Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2020;14(4):398–413. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.011
10. Burton BK, Sanchez AC, Kostyleva M, et al. Long-term sebelipase alfa treatment in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(6):757–764. doi: 10.1097/MPG.0000000000003452
11. Cappuccio G, Donti TR, Hubert L, et al. Opening a window on lysosomal acid lipase deficiency: biochemical, molecular, and epidemiological insights. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(3):509–518. doi: 10.1002/jimd.12057
12. Carter A, Brackley SM, Gao J, Mann JP. The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: a rare condition that mimics NAFLD. *J Hepatol*. 2019;70(1):142–150. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.028
13. Cohen JL, Burfield J, Valdez-Gonzalez K, et al. Early diagnosis of infantile-onset lysosomal acid lipase deficiency in the advent of available enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):198. doi: 10.1186/s13023-019-1129-y
14. Ferri F, Mischitelli M, Tozzi G, et al. Reduced lysosomal acid lipase activity in blood and platelets is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(2):e00116. doi: 10.14309/ctg.0000000000000116
15. Gürbüz BB, Güney İ, Bulut FD, Dilek O. A rare cause of hepatomegaly and dyslipidemia: lysosomal acid lipase deficiency. *Turk J Pediatr*. 2020;62(5):831–835. doi: 10.24953/turkjped.2020.05.016
16. Hong X, Chen Y, Barr M, Gelb MH. Stratification of patients with lysosomal acid lipase deficiency by enzyme activity in dried blood spots. *Mol Genet Metab Rep*. 2022;33:100935. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100935
17. Kohli R, Ratzu V, Fiel MI, et al. Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group. *Mol Genet Metab*. 2020;129(2):59–66. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.11.004
18. Korbelski M, Kunzel KB, Bradich I, et al. Recent information on lysosomal acid lipase deficiency. *Trends Mol Med*. 2023;29(6):425–438. doi: 10.1016/J.molmed.2023.03.001
19. Kulhas Celik I, Kucukcongar Yavas A, Unal Uzun O, et al. Successful sebelipase alfa desensitization in a pediatric patient. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):732–733. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.012
20. Kuloglu Z, Kansu A, Selbuz S, et al. The frequency of lysosomal acid lipase deficiency in children with unexplained liver disease. *Pediatr Gastroenterol J*. 2019;68(3):371–376. doi: 10.1097/MPG.0000000000002224
21. Li F, Zhang H. Lysosomal acid lipase in lipid metabolism and beyond. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(5):850–856. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312136
22. Lipiński P, Ługowska A, Zakharova EY, et al. Diagnostic algorithm for cholesteryl ester storage disease: Clinical presentation in 19 Polish patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(4):452–457. doi: 10.1097/MPG.0000000000002084
23. Lyons H, Vouyoukas E, Higgins M, Maciejko JJ. Clinical and histologic liver improvement in siblings with lysosomal acid lipase deficiency after enzyme replacement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(5):635–639. doi: 10.1097/MPG.0000000000002671
24. Lim JS, Tan ES, John CM, et al. Inborn error of metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8year journey from pilot to current program. *Mol Genet Metab*. 2014;113(1–2):53–61. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.07.018
25. Malinová V, Balwani M, Sharma R, et al. Sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency: 5-year treatment experience from a phase 2 open-label extension study. *Liver Int*. 2020;40(9):2203–2214. doi: 10.1111/liv.14603

26. Mashima R, Takada S. Lysosomal acid lipase deficiency: genetics, screening and preclinical studies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15549. doi: 10.3390/ijms232415549
27. Menon J, Shanmugam N, Srinivas S, et al. Wolman's disease: A rare cause of infantile cholestasis and cirrhosis. *J Pediatr Genet.* 2020;11(2):132–134. doi: 10.1055/s-0040-1715119
28. Potter JE, Petts G, Ghosh A, et al. Enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplant: A new paradigm of treatment in Wolman disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:235. doi: 10.1186/s13023-021-01849-7
29. Schonfeld EA, Brown RS Jr. Genetic causes of liver disease: When to suspect a genetic etiology, initial lab testing, and the basics of management. *Med Clin North Am.* 2019;103(6):991–1003. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.003
30. Sen Sarma M, Tripathi PR. Natural history and management of liver dysfunction in lysosomal storage disorders. *World J Hepatol.* 2022;14(10):1844–1861. doi: 10.4254/wjh.v14.i10.1844
31. Shcherbak VA. Syndrome of dyspepsia in children of the Transbaikalian territory. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2022;(3):1–8. EDN: MZWYMU doi: 10.52485/19986173_2022_3_1
32. Shen JJ, Davis JL, Hong X, et al. A case of lysosomal acid lipase deficiency confirmed by response to sebelipase alfa therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(6):726–730. doi: 10.1097/MPG.0000000000002870
33. Shet S, Toth PP, Baum SJ, Aggarwal M. To distinguish lysosomal acid lipase deficiency from familial hypercholesterolemia. *JACC Case Rep.* 2023;24:102023. doi: 10.1016/j.jaccas.2023.102023
34. Streibinger G, Muller E, Feldman A, Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency is the key to early diagnosis. *Hepat Med.* 2019;11:79–88. doi: 10.2147/HMER.S201630
35. Su K, Donaldson E, Sharma R. Novel treatment options for lysosomal acid lipase deficiency: critical appraisal of sebelipase alfa. *Appl Clin Genet.* 2016;9:157–167. doi: 10.2147/TACG.S86760
36. Suarez-Zamora DA, Rojas-Rojas MM, Ordonez-Guerrero F, et al. Pediatric patients with lysosomal acid lipase deficiency. *Rev Esp Patol.* 2023;56(2):113–118. doi: 10.1016/J.patol.2021.03.005
37. Sustar U, Groselj U, Trebusak Podkrajsek K, et al. Early discovery of children with lysosomal acid lipase deficiency with the universal familial hypercholesterolemia screening program. *Front Genet.* 2022;13:936121. doi: 10.3389/fgene.2022.936121
38. Tebani A, Sudrié-Arnaud B, Boudabous H, et al. Large-scale screening of lipase acid deficiency in at risk population. *Clin Chim Acta.* 2021;519:64–69. doi: 10.1016/j.cca.2021.04.005
39. da Rosa Vitek C, Schmitz AC, de Oliveira JMD, et al. Lysosomal acid lipase deficiency in pediatric patients: a general overview. *J Pediatr (Rio de Janeiro).* 2022;98(1):4–14. doi: 10.1016/j.jped.2021.03.003
40. Westerterp M, Li F, Zhang H. Effect depending on the type of dissection cells in diseases associated with lysosomal acid lipase deficiency. *J Lipid Res.* 2023;64(12):100474. doi: 10.1016/j.jlr.2023.100474
41. Wilson DP, Patni N. Lysosomal acid lipase deficiency. 2023 March 15. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.

ОБ АВТОРАХ

***Надежда Николаевна Котова**, ординатор, кафедра педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; адрес: Россия, 672000, Чита, ул. Горького, д. 39А; ORCID: 0009-0006-6856-1930; eLibrary SPIN: 8673-7266; e-mail: rukavishnikova-2021@bk.ru

Владимир Александрович Щербак, д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия; ORCID: 0000-0002-2032-7612; eLibrary SPIN: 7095-5359; e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Наталья Михайловна Щербак, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия; ORCID: 0000-0002-2472-6952; eLibrary SPIN: 8154-0889; e-mail: natalia.shcherbak@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Nadezhda N. Kotova**, Resident doctor, Department of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 39A Gorkogo str., Chita, 672000, Russia; ORCID: 0009-0006-6856-1930; eLibrary SPIN: 8673-7266; e-mail: rukavishnikova-2021@bk.ru

Vladimir A. Shcherbak, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russia; ORCID: 0000-0002-2032-7612; eLibrary SPIN: 7095-5359; e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Natalia M. Shcherbak, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russia; ORCID: 0000-0002-2472-6952; eLibrary SPIN: 8154-0889; e-mail: natalia.shcherbak@mail.ru