

Редкие формы неалкогольной жировой болезни печени: наследственный дефицит лизосомной кислой липазы

М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин, М.С. Жаркова, Т.П. Некрасова,
Г.И. Аюшева, Р.В. Масленников

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Rare forms of nonalcoholic fatty liver disease: hereditary lysosomal acid lipase deficiency

M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin, M.S. Zharkova, T.P. Nekrasova, G.I. Ayusheva, R.V. Maslennikov

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical University», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, The Russian Federation

Цель обзора. Ознакомить практикующих врачей с редко диагностируемым заболеванием — наследственным дефицитом лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ), которое может протекать под «маской» такого распространенного заболевания, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

Основные положения. ДЛКЛ может манифестировать в двух формах: в виде скоротечной смертоносной болезни Вольмана и медленно прогрессирующей болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХС). Данный обзор посвящен более клинически значимой для терапевтов и гастроэнтерологов форме ДЛКЛ — БНЭХС которую часто ошибочно принимают за НАЖБП, однако эти заболевания имеют различные этиологию, патогенез, патоморфологию, особенности клинического течения. В обзоре приведены критерии клинического и патоморфологического дифференциального диагноза ДЛКЛ и НАЖБП, описаны современные мето-

Aim of review. To acquaint general practitioners with a rarely diagnosed disease — the hereditary deficiency of lysosomal acid lipase (DLAL) which can develop under the «mask» non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Summary. There are two forms of DLAL clinical manifestations: as fulminant lethal Wolman disease and slowly progressing cholesterol esters storage disease (CESD). This overview is devoted to more clinically relevant form of DLAL, significant for physicians and gastroenterologists — CESD which is often mistaken for NAFLD, however these diseases have different etiology, pathogenesis, pathomorphology and clinical course. Criteria of the clinical and pathomorphological differential diagnosis of DLAL and NAFLD are presented in the review, modern methods DLAL diagnosis confirmation and treatment perspectives are presented.

Conclusion. Early detection of DLAL patients and adequate treatment can prevent development of the

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела инновационной терапии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Zharkova Maria S. — MD, assistant-professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Аюшева Гилана Игоревна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

Масленников Роман Вячеславович — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

ды подтверждения диагноза ДЛКЛ и перспективы его терапии.

Заключение. Своевременное выявление больных с ДЛКЛ и адекватная терапия могут предотвратить развитие ассоциированного с этим заболеванием цирроза печени, а также сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени, наследственный дефицит лизосомной кислой липазы.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — широко распространенное заболевание: в экономически развитых странах ее выявляют приблизительно у 10% населения [1]. Недавно в РФ завершилось масштабное эпидемиологическое исследование CHREG II, согласно результатам которого распространенность НАЖБП среди взрослого населения страны составляет 33%.

Как правило, диагноз НАЖБП устанавливают при наличии гепатомегалии у лиц с избыточной массой тела, если не удалось установить иную причину поражения печени (отрицательные результаты обследования на маркеры вирусных гепатитов, отсутствие нарушений в обмене меди и железа, нет аутоантител, характерных для аутоиммунного поражения печени, отрицание употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах и др.). В пользу стеатоза печени свидетельствуют определенные данные ультразвукового исследования (усиление эхогенности печени) и компьютерной томографии (снижение рентгенологической плотности печени). Окончательно диагноз НАЖБП подтверждают результаты биопсии печени, которую в практическом здравоохранении выполняют довольно редко.

Обычно у больных с НАЖБП наблюдаются ожирение и *сахарный диабет* (СД) 2-го типа. Однако клинический «портрет» части пациентов совсем иной: у них нет ни ожирения, ни СД, а первые признаки заболевания появляются в раннем возрасте. Что же лежит в основе патологических изменений? В данной статье описано редко диагностируемое заболевание — наследственный *дефицит лизосомной кислой липазы* (ДЛКЛ), природа которого принципиально отличается от таковой НАЖБП. В настоящее время интенсивно разрабатывают методы лечения больных с ДЛКЛ, у которых в отличие от больных с НАЖБП диета и борьба с ожирением не приводят к улучшению состояния печени, болезнь неуклонно прогрессирует, вплоть до летального исхода. Практикующие врачи должны помнить о данной патологии, вовремя ее заподозрить, включить в дифференциальный диагноз и объективно подтвердить ее наличие. Не исключено, что части больных с криптогенным поражением пече-

liver cirrhosis associated to this disease, as well as cardio-vascular complications.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis, hereditary deficiency of lysosomal acid lipase.

ни удастся поставить более определенный и, при своевременном проведении терапии, прогностически более благоприятный диагноз.

Этиология

Фермент *лизосомная кислая липаза* (ЛКЛ; ЕС3.1.13) [3–5, 49] кодируется геном LIPA. Вследствие мутации в этом гене активность ЛКЛ в клетке снижается, что приводит к накоплению гидролизуемых ею в норме *эфиров холестерина* (ЭХС) и в меньшей степени *триглицеридов* (ТГ) внутри клеток, преимущественно гепатоцитов, продуцирующих стероиды клеток надпочечников, клеток слизистой оболочки кишечника и клеток системы мононуклеарных фагоцитов. Набор данных тканей не случаен: именно на поверхности их клеток отмечается максимальная плотность рецепторов к *липопротеидам низкой плотности* (ЛПНП), извлекающих их из кровотока [3–7]. Известно, что большая часть ЭХС в ЛПНП пребывает в виде эфиров. После взаимодействия с рецептором ЛПНП поглощаются клеткой и оказываются внутри эндосомы, с которой затем сливаются лизосомы, содержащие гидролитические ферменты. ЛКЛ — единственный фермент лизосом, гидролизующий ЭХС. При недостаточной активности ЛКЛ ЭХС не могут гидролизироваться в лизосомах и откладываются в них. Данный фермент внутри лизосом также осуществляет гидролиз ТГ, но их содержание в ЛПНП практически в 10 раз меньше, чем ЭХС, поэтому при ДЛКЛ преобладают отложения ЭХС, а не ТГ, как при стеатозе другого генеза.

Клинически ДЛКЛ может протекать в двух формах: в виде болезни Вольмана (ММ 278000) у детей до года и *болезни накопления эфиров холестерина* (БНЭХС) в более старших возрастных группах. Эти заболевания впервые описаны в 1956 г. [2, 9] и 1963 г. [10] соответственно.

Болезнь Вольмана — редко наблюдающееся заболевание, при котором активность ЛКЛ составляет менее 1% от нормы, что обычно приводит к манифестации в возрасте 2–4 мес в виде гепатоспленомегалии, желтухи, рвоты, диареи, прогрессирующей анемии, субфебрилитета, задержки физического и психомоторного развития, гипер-

рефлексии. У больных развивается истощение, и большинство из них умирает, не прожив и года. У половины больных выявляют кальцификацию надпочечников [3, 4, 11, 12]. Пренатально заболевание может быть заподозрено при обнаружении у плода асцита.

При БНЭХС активность ЛКЛ составляет 1–12%, поэтому накопление ЭХС в организме происходит постепенно, как и формирование клинической картины, в связи с чем заболевание обычно диагностируют у детей более старшего возраста и взрослых. Однако ретроспективно можно установить, что у большинства больных увеличение печени и/или активности АсАТ либо АлАТ обнаруживают еще в дошкольном возрасте.

В Европе самой распространенной мутацией является мутация E8SJM (894G>A) [13, 14] — нарушение присоединения экзона 8 к экзону 7 в процессе созревания мРНК гена LIPA (E8SJM — Exon 8 Splice-Junction Mutation — мутация соединения экзона 8 при сплайсинге). В позиции 894 кодирующей части гена LIPA гуанин заменяется на аденин (894G>A), в результате чего нарушается присоединение экзона 8, в начале которого и происходит данная мутация, к экзону 7: мРНК ЛКЛ созревает неправильно. Напомним, что гены человека состоят из экзонов и интронов. РНК-полимераза по матрице ДНК создает мРНК, из которой в процессе созревания (сплайсинга) вырезаются интроны и остаются только экзоны. Именно на основе созревшей мРНК, состоящей из экзонов, образуются белки организма. Если нарушить процесс сшивания экзонов, белок—продукт гена чаще всего будет мало- или нефункциональным, что и происходит при ДЛКЛ (БНЭХС). При данной мутации часть мРНК все же созревает правильно, что определяет наличие остаточной активности ЛКЛ в лизосомах клеток организма.

У человека все гены имеются минимум в двух копиях (аллелях), и, если дефектен только один аллель гена LIPA (у гетерозигот), второй аллель, который остается нормальным, продолжает образовывать ЛКЛ, общая активность которой составляет не менее 50% от ее активности у людей с нормальными вариантами гена LIPA. Поскольку такой активности достаточно для протекания биохимических реакций, гетерозиготы обычно клинически здоровы, а ДЛКЛ (БНЭХС) развивается только у лиц, у которых дефектны оба аллеля (гомозиготы), т.е. наследование происходит рецессивно. Ген LIPA расположен в хромосоме 10, т.е. в аутосоме, и этим объясняется аутосомно-рецессивный тип наследования ДЛКЛ (БНЭХС).

Современные молекулярно-генетические методы исследования позволяют не только определить, является ли аллель данного гена у обследуемого нормальным или патологическим, но и установить конкретную мутацию. Поскольку описано более 40 мутаций гена LIPA, из которых широ-

ко распространена лишь одна, у больных часто выявляют два разных патологических аллеля. Такое состояние называют смешанной гетерозиготой, или компаунт-гетерозиготой. Этот термин не должен вводить в заблуждение: больные являются гомозиготами по патологическому гену, но каждый из двух патологических аллелей у них представлен в одном экземпляре, т.е. находится в гетерозиготном состоянии.

Патогенез

Синтезированные в гепатоцитах ЭХС гидролизуются с недостаточной скоростью, что приводит к далеко идущим последствиям.

Во-первых, в клетках откладываются ЭХС, что патоморфологически выглядит как мелкокапельная жировая дистрофия и в последующем сопровождается повреждением клеток печени с повышением активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови, развитием фиброза и цирроза печени. Вследствие накопления ЭХС в гепатоцитах и клетках Купфера они увеличиваются, что приводит к увеличению размеров печени.

Во-вторых, в цитозоле гепатоцитов уменьшается концентрация свободного ХС, что, по принципу обратной связи, приводит к активации системы SREBP (Sterol Regulatory Element-Binding Protein — белок, связывающийся с участком ДНК, регулируемым стероидами) [8, 51]. Данная система отвечает за поддержание постоянного уровня ХС в цитозоле гепатоцитов, и, если этот уровень снижается, от SREBP отделяется N-концевой фрагмент, который, переправившись в ядро клетки, увеличивает образование продуктов ключевых генов обмена ХС: 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), рецептора ЛПНП и др. Повышение активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к увеличению образования эндогенного ХС.

Поскольку обычно низкий уровень ХС в цитозоле гепатоцитов свидетельствует о его низком содержании во всем организме, для увеличения доставки данного липида к тканям увеличивается образование основного белка *липопротеидов очень низкой плотности* (ЛПОНП) — *аполипопротеида В* (апоВ), что приводит к усилению выделения печенью данных липопротеидов. ЛПОНП, теряя ТГ, в кровотоке превращаются в ЛПНП. Эти изменения соответствуют фенотипу IIb дислипидемии (в крови повышена концентрация ХС, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП), который характеризуется высокой атерогенностью: у больных в раннем возрасте часто развиваются *ишемическая болезнь сердца* (ИБС), инфаркт миокарда, аневризма аорты, *острое нарушение мозгового кровообращения* (ОНМК).

Важным патогенетическим механизмом служит также повышение активности гена рецепто-

ра ЛПНП, приводящее к увеличению количества этих рецепторов на поверхности гепатоцитов, захвату еще большего количества ЭХС из ЛПНП и усилению отложения данных эфиров в лизосомах: так замыкается порочный круг.

Система SREBP не является единственной системой, обеспечивающей внутриклеточный гомеостаз: еще есть система ABCA1 — LXR [50, 52], в которую входят белок ABCA1 (ATP-Binding Cassette transporter A1 — АТФ-зависимый кассетный транспортер А1), известный также под названием CERP (Cholesterol Efflux Regulatory Protein — белок, регулирующий выведение ХС из клетки), и белок LXR (Liver X Receptor — печеночный ядерный рецептор Х). В клетках часть свободного ХС окисляется до оксихолестерина, который связывается с LXR. Активированная таким образом молекула LXR стимулирует образование продуктов генов, отвечающих за выделение ХС из клетки, в том числе ABCA1, переносящего ХС через клеточную мембрану в *липопротеиды высокой плотности* (ЛПВП), используя входящий в состав этих липопротеидов апоА1 в качестве посредника. При ДЛКЛ снижение уровня свободного ХС в цитозоле клеток печени и других органов приводит к снижению образования оксихолестерина и, следовательно, уменьшению активирующего влияния LXR на синтез ABCA1. Клетки печени и других органов уменьшают выделение ХС в ЛПВП, что приводит к снижению уровня ХС этих липопротеидов в сыворотке крови и усилению атерогенеза.

Таким образом, снижение концентрации свободного ХС в цитозоле гепатоцитов обуславливает активацию системы SREBP, что проявляется развитием дислипидемии типа IIb, и депрессию системы ABCA1 — LXR, приводящую к снижению уровня ХС ЛПВП. Все это ускоряет развитие атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний, перечисленных выше.

Отложение ЭХС в клетках слизистой оболочки кишечника приводит к развитию синдрома мальабсорбции, который проявляется диареей, стеатореей, избыточным ростом бактерий, метеоризмом, отставанием в физическом развитии. Накопление ЭХС в макрофагах селезенки сопровождается развитием спленомегалии.

Эпидемиология

Поскольку ДЛКЛ (БНЭХС) не имеет патогномичных симптомов и большинство врачей не осведомлено о его существовании, установить истинную распространенность заболевания пока сложно.

В ФРГ проведено обследование клинически здоровых лиц на наличие мутации E8SJМ: эта мутация в гетерозиготном состоянии выявлена у 1 из 200 обследованных. Если учесть, что

она ответственна за развитие БНЭХС у половины больных, то число гетерозиготных носителей мутантных генов LIPA составляет 1:100, а больных с БНЭХС — 1: 40000 населения [15, 16].

Установлено, что в целом по Европейскому союзу распространенность мутантного аллеля E8SJМ в 2 раза меньше (один больной с БНЭХС на 160000 человек), чем в ФРГ, среди представителей европеоидной расы в США — в 1,5 раза меньше (один больной с БНЭХС на 90000 человек), среди азиатов — в 5 раз меньше (один больной с БНЭХС на 1 млн человек). Примечательно, что данный аллель не был выявлен ни у одного афроамериканца [38–39]. Если экстраполировать эту статистику (один больной с БНЭХС на 160000 человек) на Москву и РФ, то получается, что в Москве около 70 таких больных, а в РФ — 800.

К 2013 г. в мировой литературе описано только 135 случаев развития БНЭХС [17]. Столь разительное отличие этого показателя от расчетного (только в экономически развитых странах Европы и Америки должно быть не менее 5000 больных) свидетельствует о том, насколько редко диагностируют это заболевание: менее чем в 2% случаев.

Клиническая картина

Медиана появления первых симптомов заболевания составляет 5 лет, но возможна манифестация и в возрасте 68 лет [17], однако установить правильный диагноз большинству пациентов удается лишь к 20 годам.

Практически у всех больных наблюдается гепатомегалия, обусловленная отложением ЭХС в гепатоцитах и клетках Купфера. У единственного больного с БНЭХС, у которого она отсутствовала, зафиксировано увеличение активности АЛТ и АсАТ в крови. У 74% больных была выявлена спленомегалия, также развившаяся вследствие отложения ЭХС в макрофагах селезенки [17].

Среди отклонений в биохимическом анализе крови обращают на себя внимание гиперхолестеринемия, выявляемая у 81% больных с БНЭХС, и увеличение концентрации ХС ЛПНП, наблюдающееся почти у всех больных [17], причем гиперхолестеринемия регистрируют на фоне терапии статинами у четверти больных, а повышение уровня ХС ЛПНП — у половины. У многих больных снижен уровень ХС ЛПВП в крови. При анализе аполипипротеинограммы у большинства больных выявляют повышение уровня основного аполипипротеина ЛПНП — апоВ.

Увеличение активности АсАТ и АЛТ наблюдается практически у всех больных и часто служит одним из первых проявлений заболевания, причем активность этих ферментов в крови варьирует в широком диапазоне, превышая у некоторых больных верхнюю границу нормы в 100 раз [17].

У части больных из-за вовлечения в патологический процесс кишечника также наблюдают диарею, боли в животе, стеаторею. При развитии цирроза печени у больных выявляют желтуху, асцит, варикозное расширение вен пищевода и другие осложнения этого заболевания [17]. Получены сообщения о 2 случаях развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне БНЭХС [18, 19].

Кальцификация надпочечников, обнаруживаемая у половины пациентов с болезнью Вольмана, описана лишь у 5% больных с БНЭХС [17].

Вследствие раннего развития атеросклероза у больных часто наблюдаются ИБС, аневризма аорты и ОНМК в раннем возрасте.

Влияет ли гетерозиготное носительство патологического аллеля гена LIPA на липидный спектр и сердечно-сосудистый риск? Пока данные об этом противоречивы. В одном исследовании [40] было показано, что у носителей этого аллеля чаще отмечается дислипидемия и увеличен сердечно-сосудистый риск, в другом [41] авторам не удалось установить существование такой связи.

Патоморфология

Макроскопически печень у пациентов с ДЛКЛ имеет характерный желто-оранжевый цвет.

Световая микроскопия позволяет выявить диффузный мелкокапельный стеатоз гепатоцитов без выраженных различий между функциональными зонами печеночного ацинуса (рис. 1). В синусоидах и портальных трактах наблюдается большое количество макрофагов, перегруженных липидами [5]. Для НАЖБП более характерен крупнокапельный стеатоз печени, преобладающий в 3-й зоне ацинуса (рис. 2), что может быть объяснено доминированием синтеза ТГ в гепатоцитах непосредственно в этом регионе [1].

При ДЛКЛ ЭХС накапливаются в лизосомах, где наблюдается дефицит гидролизующего их фермента, в результате чего формируется картина мелкокапельного стеатоза. Поскольку разрушение ЭХС происходит во всех гепатоцитах, различия в развитии стеатоза между зонами ацинуса обычно отсутствуют.

Мелкокапельный стеатоз печени наблюдается и при синдроме Рейе, но генез его в этом случае другой: в митохондриях нарушается окисление жирных кислот и они накапливаются в них. Диагноз синдрома Рейе обычно устанавливают на основе данных анамнеза (применение аспирина при лечении детей с вирусной инфекцией). Другие митохондриальные болезни (идиосинкразия к вальпроатам, наследственный дефицит ферментов окисления жирных кислот, побочное действие антиретровирусных препаратов) патоморфологически обычно также представлены мелкокапельным стеатозом [20–26].

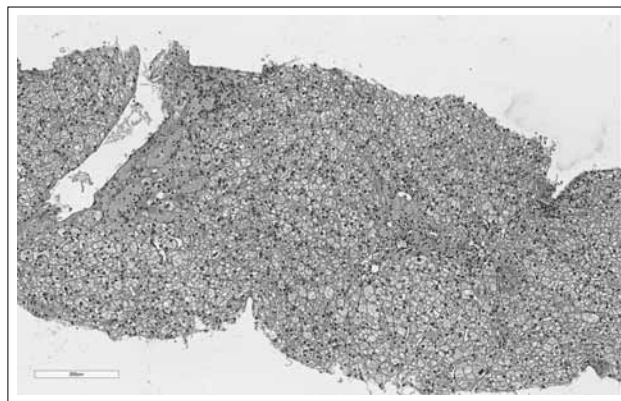


Рис. 1. Мелкокапельный стеатоз печени при ДЛКЛ. В гепатоцитах отмечается наличие нескольких липидных капель в виде округлых просветлений. Поражение равномерное (наблюдение отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»).

Гистологические препараты предоставлены доцентом кафедры патологической анатомии ПМГМУ им. И.М. Сеченова Т.П. Некрасовой.

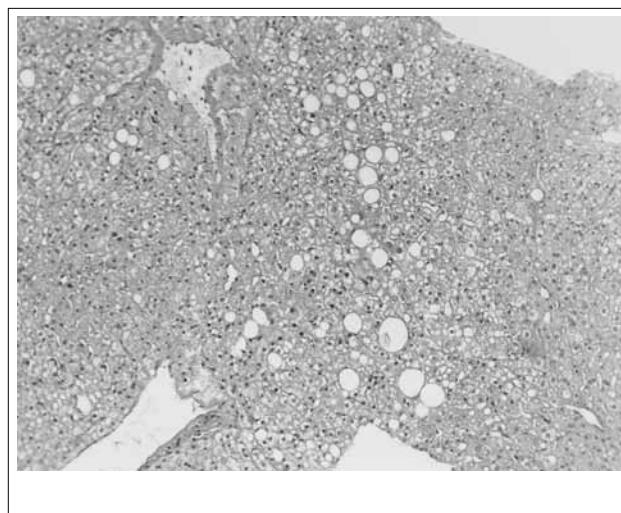


Рис. 2. Крупнокапельный стеатоз печени при НАЖБП. В большинстве гепатоцитов наблюдается одна крупная липидная капля в виде округлого просветления (наблюдение отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»).

Гистологические препараты предоставлены доцентом кафедры патологической анатомии ПМГМУ им. И.М. Сеченова Т.П. Некрасовой.

Для точной патоморфологической дифференциальной диагностики ДЛКЛ и других болезней, сопровождающихся мелкокапельным стеатозом печени, предложены специальные иммуногистохимические окраски на белки лизосом, например на LIMP2 (Lysosomal-associated membrane protein 2 — мембранный белок лизосом 2, синоним — CD107b) и катепсин D. Первый белок свя-

Таблица 1

Патоморфологическая дифференциальная диагностика НАЖБП, ДЛКЛ (БНЭХС) и митохондриальных болезней печени

Признак	НАЖБП	ДЛКЛ (БНЭХС)	Митохондриальные болезни
Стеатоз печени	Обычно крупнокапельный	Мелкокапельный	
Окраска на LIMP2 (CD107b) / катепсин D	Лизосомная система не расширена	Лизосомная система расширена	Лизосомная система не расширена
Наличие кристаллов ЭХС	–	+	–
Дифференциация поражений по зонам ацинуса	Обычно есть	Нет	Возможна
Стеатоз клеток Купфера	Нет	Есть	Нет

зан с мембраной лизосом, второй находится в их полости. При ДЛКЛ наблюдается расширение лизосомной системы, так как видимые в световой микроскоп капли жира по сути своей являются увеличенными лизосомами. При НАЖБП и митохондриальной патологии лизосомная система практически не участвует в развитии заболевания, поэтому расширения ее не происходит.

Еще одно отличие связано с тем, что при НАЖБП и митохондриальной патологии происходит отложение в основном ТГ, которые при комнатной температуре представлены в виде капель. При ДЛКЛ откладываются в основном ЭХС, которые при комнатной температуре могут образовывать характерные кристаллы. Данный признак патогномоничен для ДЛКЛ: он был выявлен у 58% больных. Эти кристаллы можно определить по их характерному двойному лучепреломлению в поляризованном свете, если препарат был фиксирован посредством замораживания. При стандартной подготовке биопсийного материала липиды, в том числе ЭХС, извлекают спиртом, поэтому вместо них остается пустое место характерной формы, но выявляемость кристаллов при этом меньше. В связи с этим при подозрении на НАЖБП необходимо проводить фиксацию части биоптата путем замораживания и исследовать в поляризованном свете.

У 50% больных с ДЛКЛ был выявлен синусоидальный, портальный или септальный фиброз печени без развития впоследствии цирроза, у 29% развивался цирроз, причем у 15% при серийной биопсии удалось наблюдать переход фиброза в цирроз.

Критерии дифференциальной патоморфологической диагностики НАЖБП, ДЛКЛ (БНЭХС) и митохондриальных болезней печени представлены в табл. 1.

Согласно результатам наблюдений, в биоптате костного мозга при ДЛКЛ можно обнаружить «пенистые» клетки и «голубые» гистиоциты, но подобные находки возможны при многих лизосомальных болезнях накопления, и их диагностическая ценность при ДЛКЛ пока неясна [49].

Диагностика

При наличии у больного 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) (табл. 2). В пользу БНЭХС свидетельствуют начало заболевания в возрасте до 25 лет, отсутствие СД и ожирения. Сочетание стеатоза печени, дислипидемии типа IIb и спленомегалии у детей и молодых лиц с нормальной массой тела характерно для БНЭХС. Если у больного 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.

Необходимо также проводить дифференциальную диагностику ДЛКЛ (БНЭХС) и наследственных заболеваний, при которых наблюдаются схожие симптомы (табл. 3).

Общепризнанные диагностические критерии ДЛКЛ (БНЭХС) отсутствуют. Исходя из имеющихся данных, можно предположить, что диагноз ДЛКЛ (БНЭХС) может быть поставлен при наличии хотя бы одного из перечисленных признаков: снижение активности ЛКЛ, выявление специфических мутаций гена LIPA, характерная патоморфологическая картина (кристаллы ЭХС, стеатоз клеток Купфера, экспансия лизосомной системы, совпадающая с местом отложения липидов), характерная МР-спектрограмма печени.

Активность ЛКЛ можно определять в биоптате печени, лейкоцитах крови и культуре фибробластов. Во всех случаях ДЛКЛ их активность составляла менее 16% от нормы [17]. Долгое время основной проблемой была невысокая специфичность методов детекции активности ЛКЛ, так как предлагаемые для ее определения субстраты могли гидролизироваться иными гидролазами. Недавно был предложен высоко-

Таблица 2

Дифференциальная диагностика НАЖБП и ДЛКЛ (БНЭХС)

Признак	НАЖБП	ДЛКЛ (БНЭХС)
Возраст появления первых симптомов	Обычно более 25 лет	Обычно менее 25 лет
СД 2-го типа	Обычно есть	Обычно нет
Ожирение	Обычно есть	Обычно нет
Эффект от похудения	Обычно есть	Обычно нет
Спленомегалия без асцита	Нет	У ¼ больных
Симптомы мальабсорбции (стеаторея, диарея, отставание в развитии)	Обычно нет	Могут быть
Раннее развитие атеросклероза и его осложнений (ИБС, аневризма аорты, ОНМК)	Нет	Часто

Таблица 3

Дифференциальная диагностика ДЛКЛ (БНЭХС) и схожих наследственных заболеваний

Заболевание	Общие симптомы	Различие данных заболеваний
Болезнь Нимана–Пика, тип А	Гепатоспленомегалия	При ДЛКЛ обычно не поражаются нервная система и легкие, нет аномалий глаз (помутнение роговицы и др.), течение более доброкачественное: больные обычно умирают в возрасте более 3 лет
Болезнь Нимана–Пика, тип В	Гепатоспленомегалия, дислипидемия	При ДЛКЛ обычно не поражаются легкие
Болезнь Гоше	Гепатоспленомегалия	При ДЛКЛ обычно есть дислипидемия, нет поражения костей и аномалий глаз, анемия и тромбоцитопения возможны только на поздних стадиях заболевания
Мукополисахаридозы	Гепатоспленомегалия	При ДЛКЛ обычно нет поражений костей, глаз, нервной системы и выраженных изменений внешнего вида пациентов
Гликогенозы I–VI	Гепатоспленомегалия	При ДЛКЛ обычно нет гипогликемии
Семейная гиперхолестеринемия	Дислипидемия	При данном заболевании в отличие от ДЛКЛ в сыворотке крови уровень ЛПВП и ТГ, активность АЛАТ и АсАТ в норме, гепатоспленомегалии нет, наследование аутосомно-доминантное, что обуславливает семейный характер заболевания

специфичный тест на определение активности ЛКЛ в высушенном пятне крови, что позволяет избежать выполнения биопсии печени. В данном тесте используют специфический ингибитор данного фермента лалистат 2, что дает возможность отличить активность ЛКЛ от активности ферментов, катализирующих похожие реакции. В качестве субстрата применяют 4-метилумбеллифероловый эфир пальмитиновой кислоты, который ЛКЛ гидролизует с высвобождением флюоресцирующего вещества — 4-метилумбеллиферона. Разница во флюоресценции между образцами без лалистата 2 и с ним свидетельствует об активности ЛКЛ.

Для анализа достаточно 50 мкл цельной крови. В качестве исследуемого материала используют венозную кровь, взятую со стандартным гематологическим антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). На полоску фильтровальной бумаги наносят 50 мкл крови (стандартная капля), затем это пятно крови высушивают при комнатной тем-

пературе в течение ночи. Активность ЛКЛ в данной высушенной пробе крови стабильна в случае хранения при температуре -20°C в течение 100 сут, а при комнатной температуре около 7 дней; в обоих случаях активность ЛКЛ в образце снижается менее чем на 15%, что вполне приемлемо. Измеренная с помощью этого метода активность ЛКЛ у здоровых людей составила 0,50–2,30 нмоль/ч, у носителей мутантного гена — 0,15–0,40 нмоль/ч, у больных с ДЛКЛ — менее 0,03 нмоль/ч, что позволяет точно идентифицировать носителей и подтвердить диагноз ДЛКЛ. Чувствительность метода (минимально определяемая активность ЛКЛ) составляет 0,01 нмоль/ч на пятно [27].

Известно более 40 мутаций гена LIPA [37]. Более чем у половины больных с ДЛКЛ европеоидной расы выявляют мутацию E8SJM, среди больных с ДЛКЛ монголоидной и негроидной рас распространенность этой мутации значительно меньше. Наличие у больного двух разных мутаций гена

LPA или отсутствие нормального аллеля данного гена служит диагностическим признаком ДЛКЛ. Обнаружение же у больного только одной мутации гена LPA таким признаком не является, поскольку аналогичный результат возможен и у гетерозигот. В этом случае оптимальной является полная расшифровка обоих аллелей данного гена. Следует иметь в виду, что заболевание может быть генетически гетерогенным, поэтому отсутствие мутаций гена LPA при выявлении значительного снижения активности ЛКЛ не исключает ДЛКЛ.

Недавно был предложен принципиально новый неинвазивный и безопасный способ диагностики заболевания — по характерной МР-спектрограмме печени. В ответ на произведенные определенным образом изменения электромагнитного поля ядра атомов водорода испускают электромагнитное излучение (МР-сигнал) с определенными характеристиками (ppm) в зависимости от их микроокружения. В составе ЭХС 6 групп $-CH_3$ ($3 \times 6 = 18$ ядер водорода) и 10–20 групп $-CH_2-$ ($15 \times 2 = 30$ ядер водорода), в составе ТГ 3 группы $-CH_3$ ($3 \times 3 = 9$ ядер водорода) и 40–50 групп $-CH_2-$ ($50 \times 2 = 100$ ядер водорода), поэтому на МР-спектрограмме ТГ выглядят как огромный пик $-CH_2-$ при почти полном отсутствии пика $-CH_3$, а у ЭХС пик $-CH_3$ приблизительно в 2 раза меньше, чем пик $-CH_2-$. Исследователи сравнили МР-спектрограммы больных с БНЭХС и пациентов с НАЖБП. В первом случае соотношение площадей пика $-CH_3$ и пика $-CH_2-$ равнялось 0,58–0,80, во втором — 0,05–0,16, что полностью соответствует теории ($18/30 = 0,6$; $9/100 = 0,09$) и позволяет четко дифференцировать эти заболевания [42].

Лечение

Статины (ловастатин 20 мг/сут [28], симвастатин 0,28 мг/кг в сутки [29]) могут нормализовать липидный спектр крови, но не в состоянии улучшить функцию печени (не влияют на уровень АсАТ и АлАТ в крови) и уменьшить размеры селезенки. Этот феномен легко объясним, так как в основе развития заболевания лежит отложение ЭХС в лизосомах. Статины не оказывают прямого влияния на этот процесс и не могут вызвать его обратное развитие. Теоретически они могут замедлить его прогрессирование, уменьшив образование ХС и, следовательно, его эфиров. Однако существует и противоположная точка зрения: статины, заблокировав синтез ХС, вызовут еще более значительное снижение концентрации свободного ХС в цитозоле гепатоцитов, а это по уже описанному принципу обратной связи приведет к увеличению количества рецепторов к ЛПНП на поверхности гепатоцитов, вследствие чего они будут захватывать из кровотока еще больше ЭХС ЛПНП, тем самым еще больше увеличивая их отложения

в лизосомах, что обусловит еще более выраженное повреждение печени. Небольшое количество наблюдений не позволяет установить, снижают ли статины скорость развития фиброза, но имеются данные, свидетельствующие о том, что, несмотря на прием статинов, у всех больных фиброз печени прогрессирует [17, 29, 44]. Уменьшение размеров печени наблюдалось лишь у небольшого числа больных с БНЭХС [42, 43].

F. Abello и соавт. [45], наблюдая за 15-летним больным с БНЭХС, установили, что прием ингибитора всасывания ХС из кишечника эзетимиба в течение 6 мес способствует восстановлению активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови до нормальных значений и снижению концентрации ХС в сыворотке крови на 30%, а ХС ЛПНП на 25%.

Токоферол (витамин Е) в культуре фибробластов больных с БНЭХС продемонстрировал интересное свойство: он способствует экзоцитозу перегруженных ЭХС лизосом, т.е. эти лизосомы выбрасывают свое патологическое содержимое из клетки, очищая ее от ЭХС. К сожалению, в настоящее время воспользоваться этим свойством токоферола практически невозможно, так как оно реализуется при таких высоких концентрациях токоферола, которых невозможно достичь в организме человека [46]. Однако этот феномен дал старт поиску субстанций, обладающих аналогичными свойствами.

Перспективным представляется проведение заместительной ферментной терапии, которая к настоящему времени прошла в своем развитии 3 этапа.

На первом этапе проводили опыты, используя выделенную из *Pseudomonas* ЛКЛ, которую связывали с альбумином или апоВ и вносили в культуру фибробластов больного [30]. Данное связывание нужно для того, чтобы ЛКЛ попала в лизосомы. Просто введенная в организм или культуру клеток ЛКЛ не захватывается клетками, так как они не имеют рецепторов к ней, поэтому используют носители, рецепторы к которым есть на поверхности пораженных клеток. При взаимодействии со своим рецептором альбумин или апоВ вместе со связанной с ними ЛКЛ поглощаются клетками, при этом образуется особый мембранный пузырек — эндосома, которая сливается с лизосомой. Так ЛКЛ доставляется к месту назначения.

На втором этапе проводили эксперименты с использованием мышинных моделей ДЛКЛ, причем как природных мутантов [31], так и со специально выключенным («нокаутированным») геном LPA [32]. В экспериментах применяли полученную различными способами *маннозилированную человеческую рекомбинантную ЛКЛ* (мчрЛКЛ) [33–35]. Маннозилирование, т.е. прикрепление в ЛКЛ сахара маннозы и его производных, позво-

ляет ЛКЛ входить в клетку и попадать в лизосомы посредством эндоцитоза, опосредованного рецепторами к маннозилированным белкам, широко представленным на гепатоцитах и макрофагах. В одном исследовании пораженным мышам выполнено 10 инъекций препарата интраперитонеально, в другом — внутривенно. У мышей отмечено уменьшение содержания ЭХС и ТГ в печени.

После получения обнадеживающих результатов экспериментов были начаты клинические исследования на больных с ДЛКЛ — третий этап в развитии заместительной терапии. Фазу 2 рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования прошел препарат мчрЛКЛ, получивший название «себелипаза альфа». Препарат использовали в дозах 0,35; 1,0 и 3,0 мг/кг еженедельно в течение 4 нед и далее в дозе 1,0 мг/кг через неделю. Во всех группах были продемонстрированы безопасность препарата и его эффективность, выражавшаяся в снижении активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови.

Косвенным признаком действия препарата было повышение концентрации в крови ХС ЛПНП, ХС для синтеза которых в огромном количестве высвобождался из накопивших его лизосом. Однако при длительном приеме препарата уровень ХС ЛПНП снизился в среднем на 50% от исходного, а концентрация ХС ЛПВП возросла в среднем на 37%, что служило косвенным свидетельством нормализации метаболизма ХС внутри гепатоцитов. Через 52 нед терапии также наблюдалось уменьшение размеров печени в среднем на 12%. К сожалению, после прекращения приема препарата активность АсАТ и АлАТ в сыворотке крови вернулась на патологический уровень, то же самое произошло и с липидами, что свидетельствует в пользу того, что заместительную терапию необходимо проводить длительно, скорее всего до конца жизни. Тяжелые побочные реакции на прием препарата не наблюдались ни у одного больного. Побочные реакции проявлялись в виде слабых диарей и болей в животе [36].

В сентябре 2015 г. опубликованы результаты фазы 3 клинических рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований себелипазы альфа. Препарат вводили в дозе 1 мг/кг через неделю в течение 20 нед, т.е. было выполнено 11 инъекций. В исследовании приняли участие 66 пациентов. В результате такой терапии в группе себелипазы активность АлАТ в крови

нормализовалась у 33% больных (в группе плацебо у 7%), активность АсАТ — у 42% (в группе плацебо у 3%), содержание липидов в печени по данным магнитно-резонансной томографии уменьшилось в среднем на 32% (в группе плацебо на 4,2%). В группе себелипазы также значительно чаще, чем в группе плацебо, наблюдалась редукция микрокапельного стеатоза по данным повторной биопсии печени. У больных этой группы выявлены снижение уровня ЛПНП, общего ХС и ТГ, повышение концентрации ЛПВП, уменьшение объема селезенки. Частота и структура побочных эффектов терапии себелипазой статистически не отличались от таковых в группе плацебо. Только у 14% больных, получавших себелипазу, к концу исследования были обнаружены антитела к ней, причем в низких титрах. Появление антител не повлияло на эффективность препарата у больных этой группы [47]. Все это позволяет считать терапию ДЛКЛ себелипазой альфа эффективной и безопасной.

Результаты МР-спектроскопии также подтверждают эффективность себелипазы альфа. Данный метод может быть применен для контроля терапии [41].

При развитии тяжелой печеночной недостаточности необходима трансплантация печени, но она не устраняет ее причины и не влияет на патогенетические звенья заболевания: накопление ЭХС и ТГ в организме прогрессирует.

Заключение

В данном обзоре представлено редко наблюдаемое, но еще реже диагностируемое заболевание, протекающее под «маской» такой распространенной болезни, как НАЖБП. Однако его этиология, патогенез и патоморфология принципиально отличаются от таковых НАЖБП. Стандартное лечение НАЖБП неэффективно при ДЛКЛ, поэтому так важно знать о существовании этого заболевания, уметь его заподозрить, провести дифференциальную диагностику и подтвердить диагноз. Уже создано лекарство именно от этой болезни, эффективность которого доказана.

В статье представлены таблицы, в которых приведены критерии патоморфологической и клинической дифференциальной диагностики ДЛКЛ (БНЭХС) и НАЖБП, а также алгоритм диагностики ДЛКЛ (БНЭХС).

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. - 2-е изд. - М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2005. - 536 с.
1. Liver and biliary diseases: manual for physicians / ed.: V.T. Ivashkin. - 2nd ed. - M.: LLC «Publishing house «M-Vesti», 2005. - 536 p
2. Abramov A., Schorr S., Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. *Am J Dis Child* 1956; 91:282-6.
3. Assmann G., Seedorf U. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw Hill Inc.; 2001. P. 3551-72.

4. *Grabowski G.A., Charnas L., Du H.* Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: *Scriver Valle D., Beaudet A.L., Vogelstein B., Kinzler K.W., Antonarakis S.E., Ballabio A.*, editors. *Metabolic and molecular bases of inherited disease - OMMBID*. New York: McGraw-Hill; 2012, www.ommbid.com.
5. *Hulkova H., Elleder M.* Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesteryl ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology* 2012; 60:1107-13.
6. *Sloan H.R., Fredrickson D.S.* Enzyme deficiency in cholesteryl ester storage disease. *J Clin Invest* 1972; 51:1923-6.
7. *Sloan H.R., Fredrickson D.S.* Rare familial diseases with neutral lipid storage. In: *Stanbury J.B., Wyngaarden J.B., Fredrickson D.S.*, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw Hill Inc.; 1972. 808 p.
8. *Jeon T.I., Osborne T.F.* SREBPs: metabolic integrators in physiology and metabolism. *Trends Endocr Metab* 2012; 23:65-72.
9. *Aslanidis C., Ries S., Fehring P., Büchler C., Klima H., Schmitz G.* Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity. *Genomics* 1996; 33:85-93.
10. *Fredrickson D.S.* Newly recognized disorders of cholesterol metabolism. *Ann Intern Med* 1963; 58:718.
11. *Wolman M., Sterk V.V., Gatt S., Frenkel M.* Primary familial xanthomatosis with involvement and calcification of the adrenals. Report of two more cases in siblings of a previously described infant. *Pediatrics* 1961; 28:742-57.
12. *Marshall W.C., Ockenden B.G., Fosbrooke A.S., Cumings J.N.* Wolman's disease. A rare lipidosis with adrenal calcification. *Arch Dis Child* 1969; 44:331-41.
13. *Klima H., Ullrich K., Aslanidis C., Fehring P., Lackner K.J., Schmitz G.* A splice junction mutation causes deletion of a 72-base exon from the mRNA for lysosomal acid lipase in a patient with cholesteryl ester storage disease. *J Clin Invest* 1993; 92:2713-8.
14. *Ameis D., Brockmann G., Knoblich R., Merkel M., Ostlund Jr. R.E., Yang J.W.*, et al. Splice-region mutation and a dinucleotide deletion in the lysosomal acid lipase gene in two patients with cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res* 1995; 36:241-50.
15. *Muntoni S., Wiebusch H., Jansen-Rust M., Rust S., Seedorf U., Schulte H.*, et al. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:1866-8.
16. *Lohse P., Maas S., Lohse P., Elleder M., Kirk J.M., Besley G.T.*, et al. Compound heterozygosity for a Wolman mutation is frequent among patients with cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res* 2000; 41:23-31.
17. *Donna L., Bernstein, Helena Hulkova, Martin G. Bialer*, et al. Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol* 2013; 58:1230-43.
18. *Riva S., Spada M., Sciveres M., Minervini M., Cintonino D., Maggiore G.*, et al. Hepatocarcinoma in a child with cholesteryl ester storage disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40:784.
19. *Elleder M., Chlumská A., Ledvinová J., Poupetová H.* Testis - a novel storage site in human cholesteryl ester storage disease. Autopsy report of an adult case with a long-standing subclinical course complicated by accelerated atherosclerosis and liver carcinoma. *Virchows Arch* 2000; 436:82-7.
20. *Fromenty B., Pessayre D.* Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis. Effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines. *J Hepatol* 1997; 26:43-53.
21. *Trost L.C., Lemasters J.J.* The mitochondrial permeability transition: a new pathophysiological mechanism for Reye's syndrome and toxic liver injury. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278:1000-1005.
22. *Treem W.R., Witzleben C.A., Piccoli D.A., Stanley C.A., Hale D.E., Coates P.M.*, et al. Medium-chain and long-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency: clinical, pathologic and ultrastructural differentiation from Reye's syndrome. *Hepatology* 1986; 6:1270-8.
23. *Saibara T., Himeno H., Ueda H., Onishi S., Yamamoto Y., Enzan H.*, et al. Acute hepatic failure with swollen mitochondria and microvesicular fatty degeneration of hepatocytes triggered by free radical initiator. *Lab Invest* 1994; 70:517-24.
24. *Begrliche K., Massart J., Robin M.A., Borgne-Sanchez A., Fromenty B.* Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *J Hepatol* 2011; 54:773-94.
25. *Hautekeete M.L., Degott C., Benhamou J.P.* Microvesicular steatosis of the liver. *Acta Clin Belg* 1990; 45:311-26.
26. *Tandra S., Yeh M.M., Brunt E.M., Vuppalanchi R., Cummings O.W., Unalp-Arida A.*, et al. Presence and significance of microvesicular steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011; 55:654-9.
27. *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 Lalstat 2. *Clin Chim Acta* 2012.
28. *Ginsberg H.N., Le N.A., Short M.P., Ramakrishnan R., Desnick R.J.* Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin. Implications for regulation of apolipoprotein B synthesis. *J Clin Invest* 1987; 80:1692-7.
29. *Leone L., Ippoliti P.F., Antonicelli R.* Use of simvastatin plus cholestyramine in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr* 1991; 119:1008-9.
30. *Poznansky M.J., Hutchison S.K., Davis P.J.* Enzyme replacement therapy in fibroblasts from a patient with cholesteryl ester storage disease. *FASEB J* 1989; 3:152-6.
31. *Yoshida H., Kuriyama M.* Genetic lipid storage disease with lysosomal acid lipase deficiency in rats. *Lab Anim Sci* 1990; 40:486-9.
32. *Du H., Duanmu M., Witte D., Grabowski G.A.* Targeted disruption of the mouse lysosomal acid lipase gene: long-term survival with massive cholesteryl ester and triglyceride storage. *Human Mol Genet* 1998; 7:1347-54.
33. *Du H., Schiavi S., Levine M., Mishra J., Heur M., Grabowski G.A.* Enzyme therapy for lysosomal acid lipase deficiency in the mouse. *Human Mol Genet* 2001; 10:1639-48.
34. *Du H., Levine M., Ganesa C., Witte D.P., Cole E.S., Grabowski G.A.* The role of mannose receptor in enzyme replacement therapy. *Am J Human Genet* 2005; 77:1061-74.
35. *Du H., Cameron T.L., Garger S.J., Pogue G.P., Hamm L.A., White E.*, et al. Wolman disease/cholesteryl ester storage disease: efficacy of plant-produced human lysosomal acid lipase in mice. *J Lipid Res* 2008; 49:1646-57.
36. *Enns G., Balwani M., Deegan P., Malinová V., Honzik T., Sharma R.*, et al. Initial human experience with sbc-102, a recombinant enzyme replacement therapy in adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab* 2012; 105:S29.
37. *Reynolds T.* Cholesteryl ester storage disease: a rare and possibly treatable cause of premature vascular disease and cirrhosis. *J Clin Pathol* 2013; 66:918-23.
38. *Scott S.A., Liu B., Nazarenko I., Martis S., Kozlitina J., Yang Y.*, et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology* 2013; 58:958-65.
39. *Stitzel N.O., Fouchier S.W., Sjouke B., Peloso G.M., Moscoso A.M., Auer P.L.*, et al. Exome sequencing and directed clinical phenotyping diagnose cholesteryl ester storage disease presenting as autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33:2909-14.

40. *Muntoni S., Wiebusch H., Jansen-Rust M., Rust S., Schulte H., Berger K., et al.* Heterozygosity for lysosomal acid lipase E8SJM mutation and serum lipid concentrations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23:732-6.
41. *Thelwall P.E., Smith F.E., Leavitt M.C., Canty D., Hu W., Hollingsworth K.G., et al.* Hepatic cholesteryl ester accumulation in lysosomal acid lipase deficiency: non-invasive identification and treatment monitoring by magnetic resonance. *J Hepatol* 2013; 59:543-9.
42. *Tarantino M.D., McNamara D.J., Granstrom P., Ellefson R.D., Unger E.C., Udall Jr J.N.* Lovastatin therapy for cholesterol ester storage disease in two sisters. *J Pediatr* 1991; 118:131-5.
43. *Levy R., Ostlund Jr. R.E., Schonfeld G., Wong P., Semenkovich C.F.* Cholesteryl ester storage disease: complex molecular effects of chronic lovastatin therapy. *J Lipid Res* 1992; 33:1005-15.
44. *Fouchier S.W., Defesche J.C.* Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. *Curr Opin Lipid* 2013; 24:332-8.
45. *Abello F., Guardamagna O., Baracco V., Bonardi R.* The treatment of cholesteryl storage disease (CESD) by ezetimibe monotherapy. *Atheroscler Suppl* 2010; 11:28.
46. *Xu M., Liu K., Swaroop M., Porter F.D., Sidhu R., Firnkes S., et al.* d-Tocopherol reduces lipid accumulation in Niemann Pick type C1 and Wolman cholesterol storage disorders. *J Biol Chem* 2012; 287:39349-60.
47. *Burton B.K.1, Balwani M., Feillet F., Barić I., Burrow T.A., et al.* A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med* 2015 Sep 10; 373(11):1010-20.
48. *Panchagnula R.1., Britto C., Vinod J., Anuradha S., Damodar P.* Wolman's disease - a case report. *Indian J Pathol Microbiol.* 2000 Jan; 43(1):91-2.
49. *Young E.P., Patrick A.D.* Deficiency of acid esterase activity in Wolman's disease. *Arch Dis Child* 1970; 45:664-8.
50. *Boadu E., Bilbey N.J., Francis G.A.* Cellular cholesterol substrate pools for adenosine-triphosphate cassette transporter A1-dependent high-density lipoprotein formation. *Curr Opin Lipid* 2008; 19:270-6.
51. *Horton J.D., Goldstein J.L., Brown M.S.* SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002; 109:1125-31.
52. *Oram J.F., Heinecke J.W.* ATP-binding cassette transporter A1: a cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2005; 85:1343-72.