

Дефицит лизосомальной кислой липазы — недооцененная причина дислипидемии. Что нового?

© Проф., д.м.н. О.Ш. ОЙНОТКИНОВА^{1,2,4*}, проф., д.м.н. Е.Л. НИКОНОВ²,
проф., д.м.н. А.П. БАРАНОВ^{1,2}, член-корр. РАН, проф. Е.В. КРЮКОВ³, М.А. ДОРОШКО^{2,4}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

⁴НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения Москвы, Россия, Москва

Дефицит лизосомальной кислой липазы (ДЛКЛ) — это лизосомная болезнь накопления в результате мутации гена, кодирующего кислотную липазу (лизосомный фермент, осуществляющий гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов на уровне гепатоцитов). Основным клиническим проявлением ДЛКЛ является прогрессирующее поражение печени с развитием гепатомегалии, повышением уровня трансаминаз и/или микровезикулярного или смешанного стеатоза, вследствие накопления эфиров холестерина и триглицеридов в гепатоцитах и клетках Купфера. ДЛКЛ представляет собой угрожающее жизни генетическое заболевание, связанное со значительной морбидностью и повышенным риском преждевременной смерти. Ранняя диагностика лиц с ДЛКЛ имеет важное значение для патогенетической терапии. Педиатры, терапевты и врачи общей практики, липидологи, гастроэнтерологи и гепатологи, вероятнее всего, столкнутся с ДЛКЛ в клинической практике и должны знать симптомы болезни и ее сердечно-сосудистые, печеночные и метаболические осложнения. Ограниченный эффект статинов в качестве предупреждения развития и прогрессирования атеросклеротического процесса у больных с ДЛКЛ свидетельствует о необходимости применения альтернативных видов лечения заболевания. Назначение Себелипазы альфа является специфическим патогенетическим терапевтическим подходом, который может изменить естественный ход заболевания. Себелипаза альфа является рекомбинантной человеческой лизосомальной кислой липазой и катализирует гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов, предотвращая их накопление в лизосомах клеток и восстанавливая нормальную функцию органов. Данная статья представляет собой обзор современной научно-практической литературы и последних исследований в этой области, а также раскрывает клиническую значимость ДЛКЛ в системе современного отечественного здравоохранения.

Ключевые слова: дислипидемия, дефицит лизосомальной кислой липазы, холестерин, липидология, болезнь Вольмана.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ойноткинова О.Ш. — e-mail: olga-oynotkina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9856-8643>

Никонов Е.Л. — e-mail: NikonovEL@mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3021-6534>

Дорошко М.А. — e-mail: margorosh@gmail.com

Автор, ответственный за переписку: О.Ш. Ойноткинова — e-mail: *olga-oynotkina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9856-8643>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Баранов А.П., Крюков Е.В., Дорошко М.А. Дефицит лизосомальной кислой липазы — недооцененная причина дислипидемии. Что нового? *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(4):65-79.
<https://doi.org/10.17116/dokgastro2018704165>

Lysosomal acid lipase deficiency — underestimated cause of dislipidemia. What's new?

© O.SH. OYNOTKINOVA^{1,2,4*}, E.L. NIKONOV², A.P. BARANOV^{1,2}, E.V. KRUKOV³, M.A. DOROSHKO^{2,4}

¹Lomonosov Moscow State University, fundamental medicine faculty, Moscow, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia;

⁴Research Institute of Healthcare and Medical Management MHD, Moscow, Russia

LAL-D is a lysosomal storage disease due to a mutation of a gene encoding an acid lipase, a lysosomal enzyme that hydrolyzes cholesterol esters and triglycerides in hepatocytes. The main clinical manifestation of LAL-D is progressive liver damage with the development of hepatomegaly, an increase in transaminases and / or microvesicular or mixed steatosis, due to the accumulation of cholesterol esters and triglycerides (TG) in hepatocytes and Kupfer cells. LAL-D is a life-threatening genetic disease associated with significant morbidity with high risk of premature death. Early diagnosis of LAL-D is important for pathogenetic therapy. Pediatricians, general practitioners and general practitioners, lipidologists, gastroenterologists and hepatologists are most likely to encounter LAL-D in clinical practice and should know the diseases and its cardiovascular, hepatic and metabolic complications. The limited effect of statins as a warning to the development and progression of the atherosclerotic process in patients with LAL-D indicates the need for alternative therapies associated with the disease. Sebelipaza alpha is a specific pathogenetic therapeutic approach that can change the natural course of the disease. Sebelipaza alpha is a recombinant human LAL that catalyzes the hydrolysis of cholesterol esters and triglycerides, preventing their accumulation in the lysosomes of cells and restoring normal organ function. This article is a review of a new scientific and practical literature and recent research in this area, and reveals the clinical significance of LAL-D in the modern domestic healthcare system.

Keywords: dyslipidemia, lysosomal acid lipase deficiency, cholesterol, lipidology, Wolman's disease.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Oynotkinova O.Sh. — e-mail: *olga-oynotkinova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9856-8643>

Nikonov E.L. — e-mail: NikonovEL@mos.ru <https://orcid.org/0000-0003-3021-6534>

Doroshko M.A. — e-mail: margorosh@gmail.com

Corresponding author: O.Sh. Oynotkinova — e-mail: *olga-oynotkinova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9856-8643>

TO CITE THIS ARTICLE:

Oynotkinova OSH, Nikonov EL, Baranov AP, Krukov EV, Doroshko MA. Lysosomal acid lipase deficiency — underestimated cause of dislipidemia. What's new? *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2018;7(4):65-79. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/dokgastro2018704165>

Гиперхолестеринемия (ГХ) является значимой проблемой современной липидологии. Распространенность ГХ довольно высока в Российской Федерации и тесно коррелирует с потенциальным сердечно-сосудистым риском, клиническими последствиями и годами потенциальной жизни, потерянными в трудоспособном и экономически активном возрасте.

По данным крупных международных эпидемиологических исследований INTERHEART [1, 2], известно, что повышенный уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови вносит основной вклад в развитие инфаркта миокарда, а также почти в 2 раза увеличивает риск ишемического инсульта. При увеличении ХС на 0,25 ммоль/л риск развития заболеваний артерий нижних конечностей повышается на 5—10%. В крупном метаанализе [3], включающем 800 000 участников и основанном на результатах исследований с Менделеевской рандомизацией, проспективных когортных исследований и рандомизированных контролируемых исследований, была доказана обратная связь между уровнем ХС ЛПНП и риском развития ишемической болезни сердца. Также широко известны данные проспективного метаанализа 14 исследований, доказывающие снижение риска ряда сердечно-сосудистых событий на 20—22% на каждый 1 ммоль/л понижения уровня ХС ЛПНП при назначении стандартной гиполипидемической терапии статинами [4].

Одной из наиболее распространенных причин исходно высокого уровня ХС ЛПНП уже с детского возраста служит наследственная семейная гиперхолестеринемия (СГХС). СГХС является моногенным заболеванием с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающимся значительным повышением уровня ЛПНП в крови, и, как следствие, преждевременным прогрессированием атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) в молодом трудоспособном возрасте.

Зная особенности метаболизма ХС, мы осознаем, какая важная роль в развитии дислипидемии (ДЛП) отводится органам пищеварения. Нарушения в системе метаболизма ХС нередко приводят к развитию наиболее тяжелых нарушений липидного об-

мена, приводящих к фатальным исходам уже в детском возрасте. Одним из таких нарушений является дефицит липазы лизосомной кислоты (ДЛКЛ).

ДЛКЛ — это лизосомная болезнь накопления, возникающая при мутации гена *LIPA*, кодирующего лизосомную кислую липазу (ЛКЛ) — лизосомный фермент, осуществляющий гидролиз эфиров ХС и триглицеридов (ТГ). ДЛКЛ — редкое генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Ген *LKЛ* расположен на хромосоме 10 (q24-q25), (q23.3-q23.3). Мутации данного гена приводят к недостаточности ЛКЛ и накоплению эфиров ХС, ТГ в клетках печени, макрофагах, эндотелия кишечника, нарушая их функцию. Другие органы и ткани поражаются посредством макрофагов, наполненных липидами [5]. Патологическое накопление эфиров ХС и ТГ вследствие снижения активности ЛКЛ эфиров ХС в лизосомах фибробластов, осуществляющих метаболизм ЛПНП, сопровождается развитием ГХ.

ДЛКЛ представляет собой угрожающее жизни генетическое заболевание, связанное со значительной морбидностью и повышенным риском преждевременной смерти. Заболевают дети как грудного, так и более старшего возраста [6]. Частота встречаемости в популяции варьирует от 1:100 000 до 1:150 000. Установить истинную распространенность заболевания в РФ сложно, так как официальных многоцентровых исследований по распространенности ДЛКЛ не проводилось. По предварительным подсчетам, ожидаемая частота может составить 1:100 000. Вместе с тем в клинической практике не всегда педиатры, детские гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), гепатологи осведомлены о существовании ДЛКЛ. Нередко ДЛКЛ остается недооцененным заболеванием как в гепатологии, так и в липидологии, поэтому у многих больных с этим заболеванием нет диагноза или неверно поставлен диагноз гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (Ге-СГХС), семейной комбинированной гиперлипидемии (СКГЛ), неалкогольного жирового стеатогепатита (НЖСГ), неалкогольного жирового стеатоза печени (НЖСП) или криптогенного цирроза [14—16].

Молекулярно-генетический паспорт

Современные методы молекулярно-генетического исследования позволяют составить более полный генетический портрет обследуемого пациента, установить конкретную мутацию. В настоящее время выявлено более 40 мутаций гена *LIPA* [11, 17], из которых широко распространена лишь одна, но при этом чаще выявляют два разных патологических аллеля. Пораженные индивидуумы обычно либо гомозиготные, либо имеют компаундные гетерозиготные мутации в гене *LIPA*. Считается, что менее тяжелые мутации встречаются у детей и взрослых [18].

ДЛКЛ развивается вследствие мутаций в гене *LIPA*, расположенном в хромосоме 10 (q23,2) [13]. Чаще всего наследованный дефект представляет собой мутацию экзона 8, E8SJM (с.894G>A) — нарушение присоединения экзона 8 к экзону 7 в процессе созревания мРНК гена *LIPA*, которое встречается более чем у 1/2 всех детей и взрослых с ДЛКЛ [9, 10]. Таким образом, мутация вводит альтернативный вариант созревания (сплайсинг) акцептора, что приводит к удалению экзона 8 в мРНК. Небольшое количество мРНК сплайсируется правильно, что может привести к образованию некоторой остаточной активности ЛКЛ.

У человека все гены имеются как минимум в двух копиях (аллелях), и если дефектен только один аллель гена *LIPA* (у гетерозигот), второй аллель остается нормальным и продолжает образовывать ЛКЛ; его общая активность составляет не менее 50% от активности у людей с нормальными вариантами гена *LIPA*. Поскольку такой активности достаточно для протекания биохимических реакций, гетерозиготы обычно клинически здоровы, а ДЛКЛ развивается только у лиц с обоими дефектными аллелями (гомозиготы), т.е. наследование происходит аутосомно-рецессивно.

Патогенетические механизмы

При рассмотрении патогенетических механизмов важно отметить, что ЛКЛ играет ключевую роль в метаболизме липидов в лизосомах посредством гидролиза сложных эфиров холестерина (ЭХС) и триглицеридов (ТГ). При недостаточности ЛКЛ нарушается распад эфиров ХС и ТГ и происходит их накопление в лизосомах клеток печени, селезенки, кровеносных сосудов, слизистой тонкого кишечника, надпочечников. Когда активность ЛКЛ отсутствует или уменьшена, сложные эфиры ХС и ТГ не метаболизируются и накапливаются в лизосомах. Вследствие этого дефицит внутриклеточного свободного ХС вызывает опосредованную стеролрегулируемым элементсвязывающим белком (SREBP) регуляцию роста эндогенного ХС с помощью HMG-CoA-редуктазы и эндоцитоза через рецепторы ЛНП, а также усиление синтеза аполипопротеина В (АпоВ) и заметное увеличение

синтеза ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [22]. Следует отметить, что факторы подсемейства SREBP являются центральным регулирующим звеном в клеточном холестериневом гомеостазе.

Одним из патогенетических механизмов является повышение активности гена рецептора ЛПНП — *PSCK-9*, приводящее к увеличению количества этих рецепторов на поверхности гепатоцитов, захвату еще большего количества ЭХС из ЛПНП и усилению отложения данных эфиров в лизосомах. Вместе с тем система SREBP не является единственной, обеспечивающей внутриклеточный холестериневый гомеостаз, есть еще система ABCA1 — LXR [50, 52], в которую входят белок ABCA1 (ATP-Binding Cassette transporter A1 — АТФ-зависимый кассетный транспортер А1), известный также под названием SERP (Cholesterol Efflux Regulatory Protein) — белок, регулирующий выведение ХС из клетки), и белок LXR (Liver X Receptor) — печеночный ядерный рецептор ХС. 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 липопротеины высокой плотности (ЛПВП), используя входящий в состав этих липопротеинов 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 липопротеинов в сыворотке крови и усилению атерогенеза. 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. У пациентов с ДЛКЛ наблюдается ДЛП с повышенным уровнем общего ХС в сыворотке крови, высоким уровнем ХС ЛПНП и может быть повышен уровень ТГ [24], что связано с накоплением в плазме содержащих АпоВ липопротеинов, ЛПВП и ЛПНП [25].

В этом контексте возникает вопрос о методах коррекции и эффективности назначения статинов у пациентов с ДЛКЛ. С одной стороны, маловероятно, что статины уменьшат повреждение печени, связанное с накоплением эфиров холестерина в печени. Вместе с тем есть данные о стойком повышении уровня трансаминаз в сыворотке крови и прогрессивного

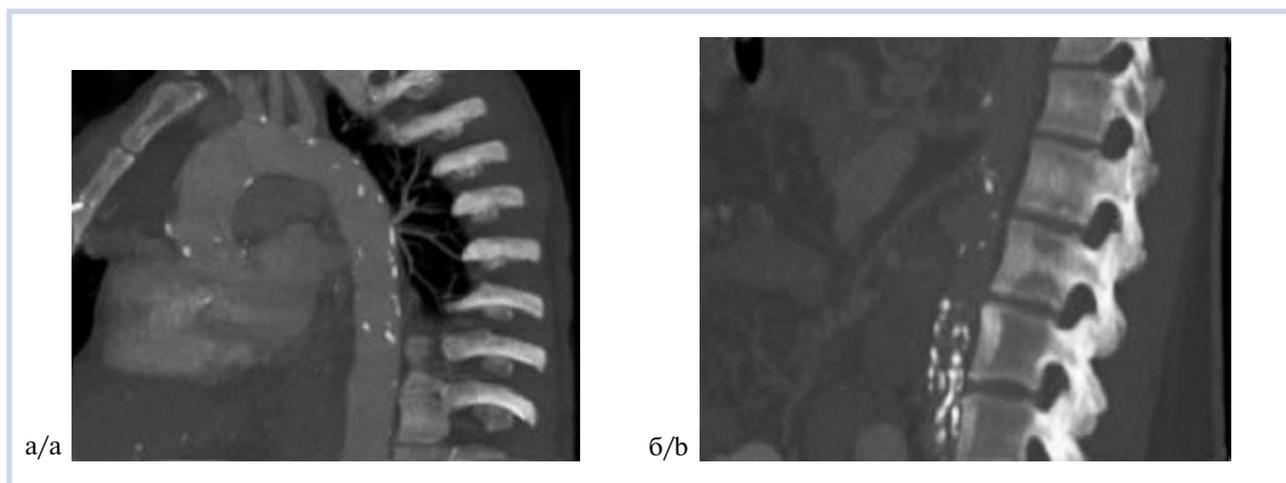


Рис. 1. Сагитальные изображения крупных артерий у женщины 42 лет (по данным компьютерной томографии).

а — выраженная кальцификация грудной аорты; б — брюшной аорты [39].

Fig. 1. Sagittal images of great arteries in 42-year-old woman (CT).

а — advanced calcification of thoracic aorta; б — abdominal aorta [39].

нии фиброза печени до цирроза у на фоне приема статинов [26—28].

Классификация

Клинически ДЛКЛ протекает в двух фенотипических формах:

— инфантильная форма (болезнь Вольмана; МММ 278 000) — быстро развивающаяся форма ДЛКЛ в младенческом (грудном) возрасте;

— поздняя форма (болезнь накопления эфиров ХС; БНЭХ), характеризуется более медленным прогрессированием и манифестирует в более старших возрастных группах.

Впервые ДЛКЛ был описан в 1956 г. и упоминается как болезнь Вольмана [35]. Несколько лет спустя D. Fredrickson [36] сообщил о клиническом случае у 12-летнего мальчика с выраженной ГХ, гепатомегалией и накоплением эфиров ХС, обнаруженном при биопсии печени. Это более позднее состояние было названо БНЭХ. После первоначальной характеристики этих двух заболеваний, с одной стороны, одинаковых, с другой — все же отличающихся, было обнаружено, что болезнь Вольмана и БНЭХ имеют одну и ту же основу: мутации в гене *LIPA*, который кодирует ЛКЛ, фермент, ответственный как за гидролиз холестерина сложных эфиров и ТГ в ЛПНП, так и за трансформацию свободного ХС в свободные жирные кислоты [37—40]. Принято считать, что переменные скорости прогрессирования заболевания, наблюдаемые между пациентами с ДЛКЛ, связаны с характером мутаций, вызывающих заболевание, и с конечной степенью остаточной активности фермента [25, 41]. Тем не менее могут быть другие факторы риска (например, воздействие окружающей среды), влияющие на прогрессирование заболевания.

Клинические признаки

Основным клиническим проявлением ДЛКЛ является прогрессирующее поражение печени с развитием гепатомегалии, повышением уровня трансаминаз и/или микровезикулярного или смешанного стеатоза вследствие накопления эфиров ХС и ТГ в гепатоцитах и клетках Купфера [11]. Осложнениями являются:

- развитие микровезикулярного или смешанного стеатоза;
- прогрессирование в фиброз и цирроз;
- портальная гипертензия;
- печеночная недостаточность.

Для 87% пациентов с ДЛКЛ характерны ДЛП, обуславливающая раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза, ИБС, инфаркта миокарда, аневризмы или инсульта [11, 12, 42] (**рис. 1**).

Проявления со стороны селезенки в виде спленомегалии и гиперспленизма имеют 36% пациентов с ДЛКЛ [39]. Последствиями могут быть анемия, тромбоцитопения, высок риск травматического разрыва селезенки и спленэктомии, также различные проявления со стороны желудочно-кишечного тракта имеют 22% пациентов (**рис. 2**).

Болезнь Вольмана — инфантильная форма ДЛКЛ, характерная для младенцев 1-го года жизни. Инфантильная форма ДЛКЛ характеризуется быстро прогрессирующим развитием органной недостаточности [44] и преждевременной смертью в течение 1-го года жизни. Клинические проявления: отставание в росте, гепатоспленомегалия, кальцификация надпочечников, персистирующая рвота, диарея и растяжение передней брюшной стенки, стеаторея, синдром мальабсорбции. У 74% младенцев диагностируются спленомегалия, гиперспленизм, тромбоцитопения, анемия.

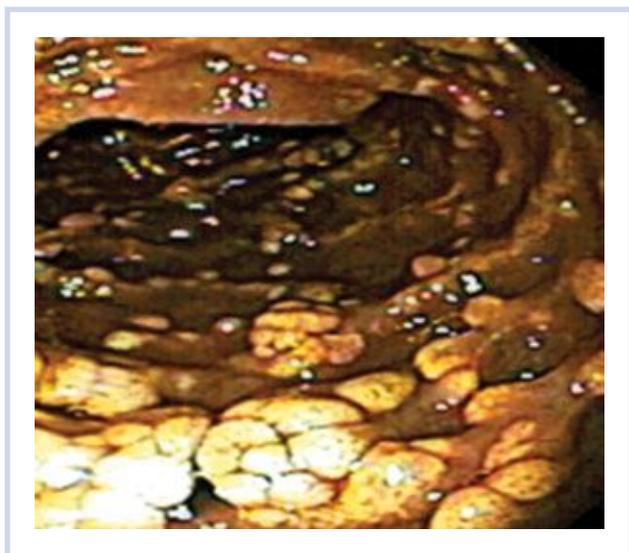


Рис. 2. Эндоскопическая картина у пациента с ДЛКА [30].
Fig. 2. Endoscopic pattern in patient with LAL-D [30].

При осмотре обращает на себя внимание увеличенный в размере живот с варикозно-расширенными венами вследствие гепатоспленомегалии и вздутия кишечника, нередко на фоне его паралитической непроходимости. Гепатомегалия сопровождается быстрым прогрессированием гепатоцеллюлярной недостаточности и развитием фиброза и цирроза печени из-за массивного накопления сложных эфиров ХС и ТГ в гепатоцитах. Селезенка может быть увеличена в 20 раз и более, достигая такого размера за 2—3 мес (рис. 3) [45].

Синдром цитолиза является ранним признаком поражения печени, хотя значения могут быть незначительно повышены и широко варьировать между пациентами. Уровень общего ХС и ТГ в плазме может быть нормальным или незначительно повышенным. По данным ряда исследований [44—47, 50], повышенный уровень ТГ и ХС ЛПНП был зарегистрирован в дополнение к низкому уровню ЛПВП в плазме.

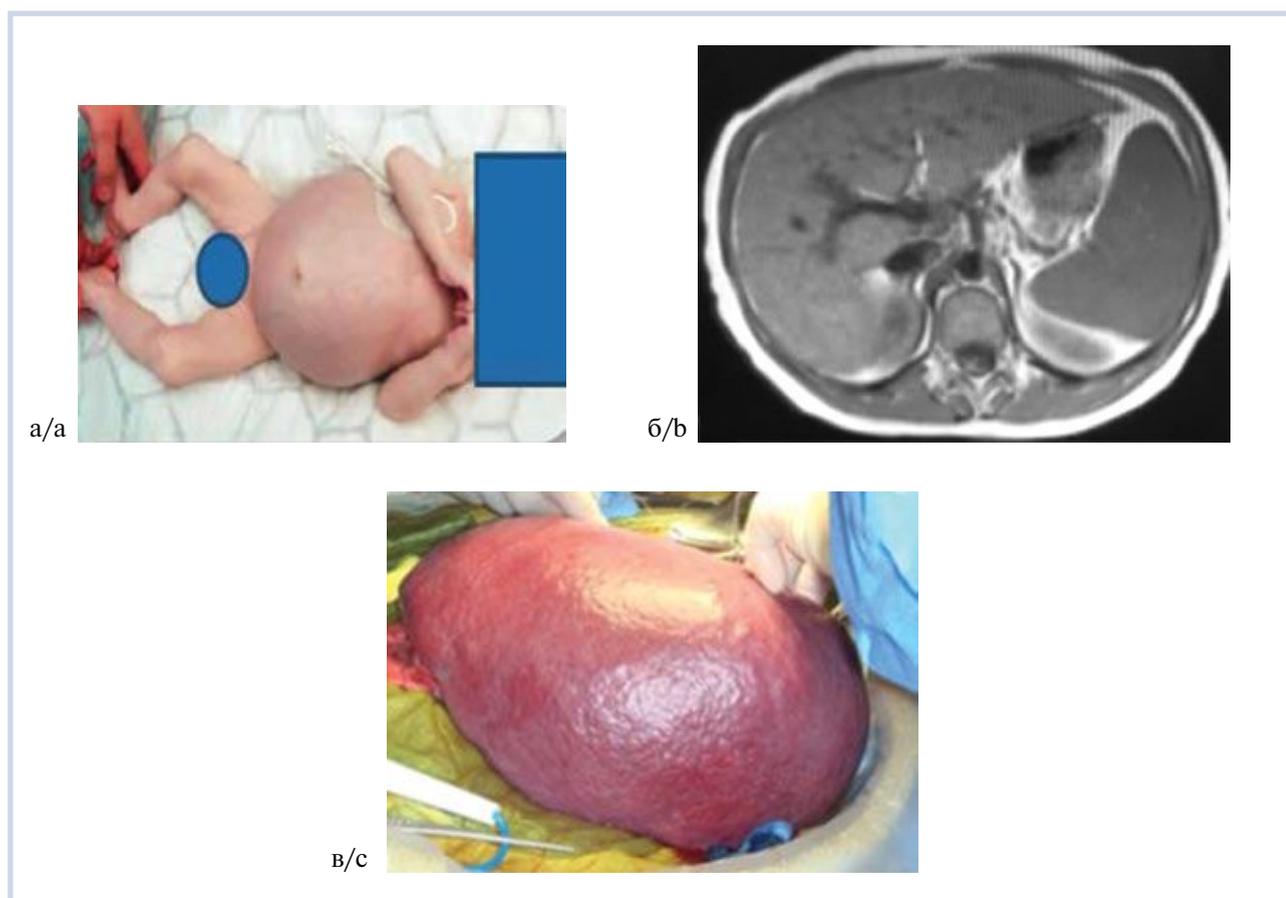


Рис. 3. Асцит и гепатоспленомегалия.

а — фото ребенка с асцитом и гепатоспленомегалией [92]; б — по данным МРТ — увеличение печени до 12 см; в — макроскопическая картина — печень желто-оранжевого цвета.

Fig. 3. Ascites and hepatosplenomegaly.

a — child with ascites and hepatosplenomegaly [92]; b — MRI data — liver enlargement up to 12 cm; c — macroscopic signs — yellow-orange color of liver (in).

Клинические признаки, маркеры сыворотки и результаты биопсии печени у детей и взрослых с ДЛКЛ

Clinical signs, serum markers and liver biopsy data in children and adults with LAL-D

Показатель	Характеристика
Клинические симптомы, заболевания	Гепатомегалия/гепатоспленомегалия Диарея Абдоминальная боль с преимущественной локализацией в эпигастрии Рвота Анемия Синдром мальабсорбции Холестаз Стеаторея Замедление роста Дисфункция желчного пузыря Ишемическая болезнь сердца Аневризма аорты Инсульт Кальцификация надпочечников (не требуется для диагностики) Варикозное расширение пищевода
Маркеры сыворотки	Повышенный общий уровень ХС, ЛПНП, Снижение ХС ЛПВП Повышенные уровни трансаминаз в сыворотке
Биопсия печени	Яркий желто-оранжевый цвет Жировой стеатоз (гепатоцитов и клеток Купфера) Микровезикулярный стеатоз (может быть смешан с макровезикулярным стеатозом) Фиброз Микронодулярный цирроз

При рентгенологическом и ультразвуковом обследовании до 50% младенцев имеют кальцификацию надпочечников [11, 40, 48, 49]. Избыточное накопление липидов наблюдается в селезенке, надпочечниках, лимфатических узлах, слизистой оболочке кишечника, эндотелии сосудов [51, 52]. Прогрессирующие гипотрофия, неврологические расстройства, надпочечниковая и печеночно-клеточная недостаточность, интеркуррентные инфекции приводят к летальному исходу на 1-м году жизни по причине быстро прогрессирующей полиорганной недостаточности [25].

БНЭХ — поздняя форма ДЛКЛ, характеризуется более поздним началом клинических проявлений, медленным прогрессированием. Заболевание можно заподозрить на основании основного симптома — гепатомегалии, обнаруживаемой у подавляющего большинства пациентов [12, 51].

Клинические проявления варьируют от бессимптомного до тяжелого поражения печени. Ранним биохимическим маркером является синдром цитолиза, проявляющийся повышенным уровнем аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови в 1,5—7 раз. При прогрессировании заболевания нарастают спленомегалия, фиброз печени, портальная гипертензия, белково-клеточная недостаточность [15]. Ретроспективно можно установить, что у большинства больных увеличение печени и/или повышение активности

аланинаминотрансферазы (АЛТ) либо аспаратаминотрансферазы (АСТ) обнаруживаются еще в дошкольном возрасте. Возрастной диапазон варьирует от 2 до 25 лет, чаще заболевание манифестирует в возрасте 5 лет. Наиболее поздняя клиническая манифестация заболевания выявлена у 44-летнего мужчины и 68-летней женщины [40].

Характерные точечные кальцификации надпочечников могут наблюдаться на радиологических изображениях у детей более старшего возраста [11, 52—54]. Поздние проявления связаны с полиорганной недостаточностью, особенно с циррозом печени (включают желтуху, кахексию) [52].

Клиническое течение ДЛКЛ у детей и взрослых менее четкое, чем у младенцев, и часто выявление этого заболевания случайно [56]. Так, описан случай, когда 36-летняя женщина была госпитализирована из-за гепатоспленомегалии и анемии, а позже был диагностирован ДЛКЛ. Однако в ходе анализа медицинской карты пациентки стало известно, что в возрасте 2 лет у нее развилась желтуха, гепатомегалия и появились слегка приподнятые коричневатые пятна на коже. Современные диагностические методы позволили бы выявить заболевание гораздо раньше [57].

Дети и взрослые с ДЛКЛ часто имеют гиперлипидемию типа IIa или IIb по Фредриксону, примером которой являются повышенный уровень общего ХС, ЛПНП и снижение уровня ЛПВП [11, 24, 29, 30, 56—62]. ДЛП связана с атеросклерозом и преждев-

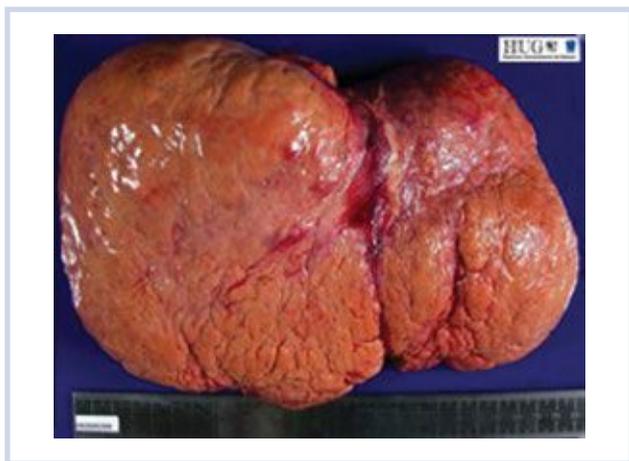


Рис. 4. Макроскопическая картина печени при ДЛКЛ [6].
Fig. 4. Macroscopic view of liver in LAL-D [6].

ременными сердечно-сосудистыми заболеваниями [11, 12, 42, 56, 63, 64], о чем свидетельствует обнаружение атеросклеротической бляшки у ребенка с ДЛКЛ, который умер в возрасте 9 лет [54]. В 3 крупных исследованиях, проведенных с использованием генома, показано, что увеличение экспрессии *LIPA* в моноцитах крови является фактором риска ИБС (см. таблицу) [65–67].

Патоморфологическая картина

При ДЛКЛ у 100% больных отмечены макро- и микроскопические изменения в структуре печени. Так, макроскопически печень имеет специфический желто-оранжевый цвет, напоминающий цирроз печени (рис. 4).

При световой микроскопии отмечено накопление эфиров ХС и ТГ в лизосомах гепатоцитов и клетках Купфера [93]. При гистологическом анализе с окрашиванием методом ШИК (реактив Шиффа) характерной особенностью является наличие гипертрофированных клеток Купфера в синусоидах и портальных трактах с большим количеством портальных макрофагов, перегруженных липидами с пенистой цитоплазмой, окрашенной в коричневый цвет. Последствием является развитие смешанного или микро-везикулярного стеатоза гепатоцитов, переходящего в портальный и перипортальный фиброз и цирроз, без выраженных различий между функциональными зонами печеночного ацинуса из-за накопления эфиров ХС и ТГ в лизосомах гепатоцитов [74].

Патогномоничным признаком ДЛКЛ является накопление преимущественно эфиров холестерина, которые при комнатной температуре могут образовывать характерные кристаллы, выявляемые у 58% больных. В биоптатах эти жидкие кристаллы имеют характерное двойное лучепреломление в поляризованном свете, если препарат был фиксирован посредством замо-

раживания. Сложные эфиры ХС и капли ТГ различного размера можно отметить как в паренхиматозных клетках, так и в клетках Купфера (рис. 5) [14].

Накопление липидов в гепатоцитах с развитием жировой дистрофии приводит к фиброзу и в конечном счете к циррозу [4, 18] (рис. 6). Осложнения, связанные с циррозом, включают портальную гипертензию, асцит, варикоз пищевода, желудочно-кишечные кровотечения, кахексию и печеночную кому, которые зачастую приводят к смерти [1].

Дифференциальные диагнозы

ДЛКЛ является орфанным заболеванием и имеет сходство с рядом генетических болезней, что нередко затрудняет дифференциальную диагностику. В связи с этим многие пациенты длительное время наблюдаются с диагнозами: СГХС, СКГЛ, НЖСГ, НАЖБП, криптогенный гепатит или цирроз печени [24, 30, 56, 58–61]. Без соответствующего анализа симптомов заболевания, правильной интерпретации клинико-лабораторных, генетических и патоморфологических результатов в более ранние сроки установить диагноз и назначить патогенетическую терапию бывает сложно, а неверная интерпретация нередко приводит к ошибочному диагнозу и задержке начала патогенетической терапии [11, 24].

Уровень липидов сыворотки в ДЛКЛ может варьировать, но большинство детей и взрослых имеют повышенный ХС ЛПНП и сниженный уровень ХС ЛПВП [11]. Многие из наиболее распространенных клинических проявлений ДЛКЛ, а именно ДЛП, гепатомегалия и жировая дистрофия печени, схожи с сердечно-сосудистыми, печеночными и метаболическими заболеваниями, которые более распространены, чем ДЛКЛ. Основными дифференциальными критериями ДЛКЛ являются, во-первых, детальный анализ семейного анамнеза, который позволит отличить (отделить) аутосомно-доминантные расстройства (например, Ге-СГХС и полигенную гиперхолестеринемию) от аутосомно-рецессивных расстройств (например, ДЛКЛ и сидостеролемию); во-вторых, общий уровень ХС и ЛПНП при ДЛКЛ, который может быть не таким высоким, как при Ге-СГХС [68]. Врачи должны исключать ДЛКЛ при рассмотрении Ге-СГХС в качестве возможного диагноза.

Необходимо провести исследование на генетический и полный вирусный/иммунологический профиль, чтобы исключить такие вторичные и более распространенные заболевания, как вирусные гепатиты и аутоиммунные заболевания печени [29]. В отличие от лиц с метаболическим синдромом, для которого также характерны ДЛП и НЖСП или НЖСГ, пациенты с ДЛКЛ, как правило, не имеют ожирения, что является хотя и неспецифическим, но дифференциальным признаком.

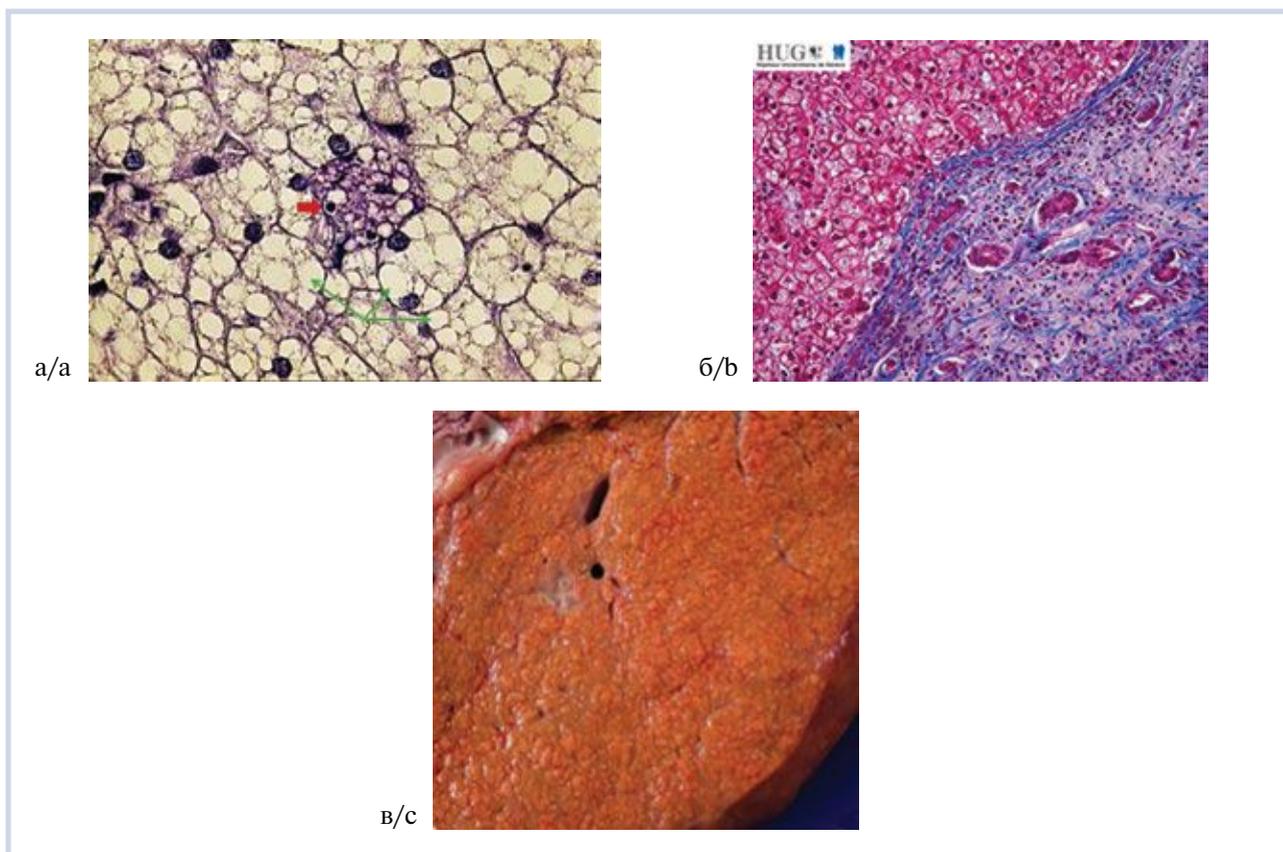


Рис. 5. Препараты печени, положительная реакция (после расщепления диастазы), ув. 630 [93].

а — микровезикулярный стеатоз (зеленые стрелки); пеннистая ячейка Купфера (красная стрелка блока) в перивенулярной зоне; ШИК — положительная реакция (после расщепления диастазы), ув. 630; б — фиброз ткани печени; в — цирроз печени [93].

Fig. 5. Liver specimens positive reaction (after diastase cleavage), ×630 [93].

а — microvesicular steatosis (green arrows); foamy Kupfer's cell (red arrow of the block) in perivenular area; PAC — positive reaction (after diastase cleavage, ×630; б — liver fibrosis; в — liver cirrhosis [93].

Диагностика

Характерные диагностические критерии ДЛКЛ отсутствуют. Диагноз ДЛКЛ может быть поставлен при изучении анамнеза: начало заболевания в возрасте до 25 лет, отсутствие сахарного диабета и ожирения, сочетание стеатоза печени, ДЛП и спленомегалии у детей и молодых лиц с нормальной массой тела, у молодых пациентов с ГХ, резистентной к лечению статинами, гепатомегалией и гиперферментемией с увеличением уровня АЛТ и АСТ в сыворотке крови. При объективном обследовании — гепатомегалия до +2,5 — +12 см и спленомегалия до + 2 — +5 см.

У новорожденных при появлении необъяснимых гепатомегалии, гепатоспленомегалии, увеличении АСТ и АЛТ, кальцинатов надпочечников, задержки в развитии, рвоты и диареи должен быть заподозрен ДЛКЛ. При наличии хотя бы двух признаков из перечисленных необходимо исследовать активность ЛКЛ. В свете гетерогенного фенотипа знание диагностических критериев позволяет своевременно заподозрить ДЛКЛ. Представленный диагностический

алгоритм необходимо использовать в работе липидных клиник (рис. 7).

Отсутствие семейного анамнеза может указывать на аутосомно-рецессивное наследование, равно как и отсутствие генетической мутации, свидетельствующей о Ге-СГХС. Следует учитывать, что эталонные диапазоны для некоторых параметров зависят от возраста. Например, контрольные диапазоны уровней ЛПНП обычно будут ниже у детей и подростков, чем у взрослых [69], однако опыт ограничен, особенно у очень маленьких детей [56]. Чтобы не пропустить диагноз, следует установить клиническое подозрение для любого ребенка с липидным профилем, соответствующим с Ге-СГХС или СГХС (т.е. выше 95-го перцентиля по возрасту и полу) [69]. Диагноз ДЛКЛ может быть поставлен при выявлении недостаточной активности ЛКЛ [11].

Биохимические маркеры ЛКЛ

ДЛКЛ можно подтвердить биохимически путем измерения активности фермента в сухих пятнах крови [70]. Анализ активности ЛКЛ является важным

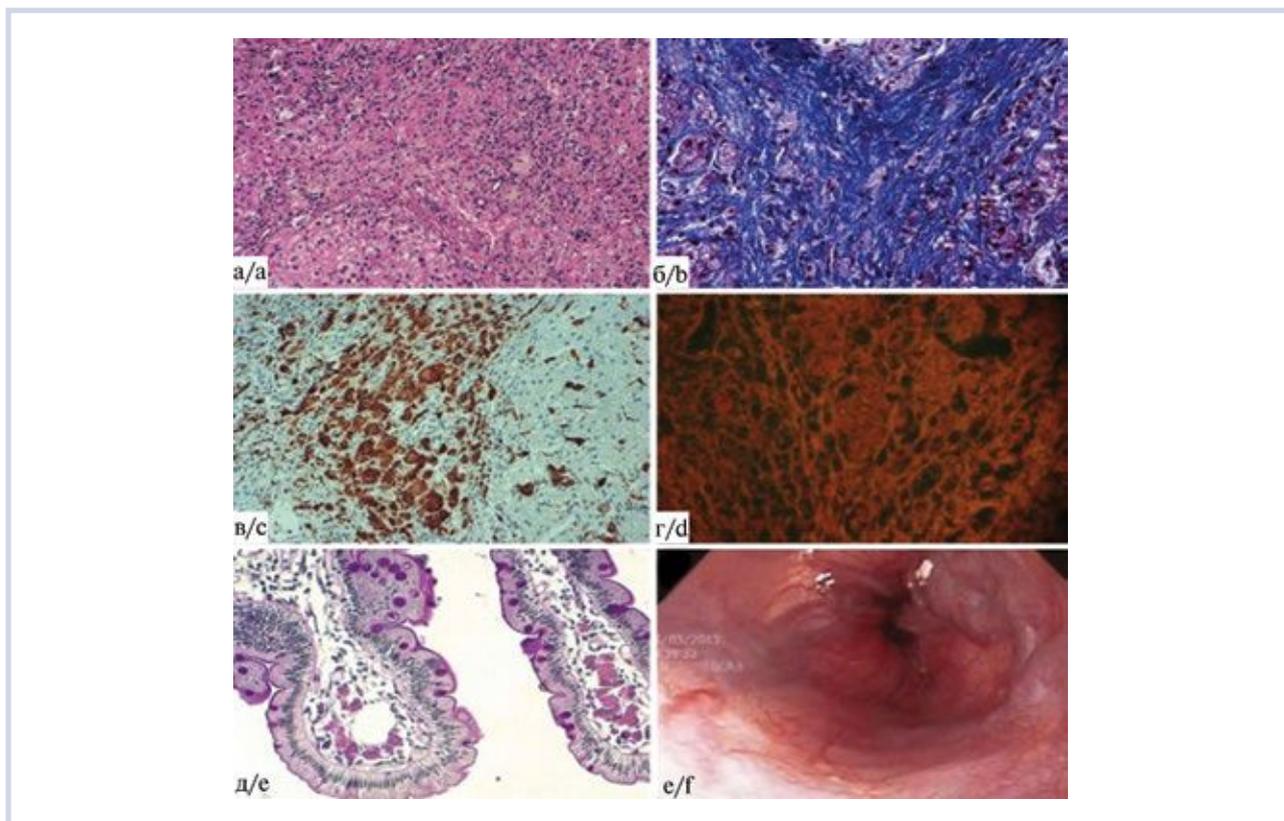


Рис. 6. Гистопатология печени и изображения эндоскопии [94].

а — наличие баллонной и псевдоацинарной регенерации с пенистыми клетками (HE), ув. 400; б — наличие триад портального тракта, расширенных фиброзной тканью и пенистыми клетками (трихромическое вещество Массона, ув. 400; в — положительная иммунореактивность CD68 в клетках (иммуноокрашивание CD68); г — аутофлуоресценция пенистых клеток в портальных пространствах (трихромовая масса), ув. 400; д — биопсия двенадцатиперстной кишки — гистиоциты с кероидным материалом в пластинчатой промилле ворсинок; е — варикоз пищевода (по данным эндоскопии).

Fig. 6. Liver histopathology and endoscopic images [94]:

а — balloon and pseudo-acinar regeneration with foamy cells (HE), $\times 400$; б — triads of portal tract enlarged by fibrous tissue and foamy cells (Masson's trichrome stain), $\times 400$; в — positive CD68 immune reactivity in cells (CD68 immune staining); д — autofluorescence of foamy cells in portal spaces (trichrome stain), $\times 400$; е — duodenal biopsy — histiocytes with caroid material in lamellar ppm of villi; ф — esophageal varices (endoscopy data).

инструментом, позволяющим проводить скрининг-программы и крупные обследования популяций для своевременного определения ДЛКЛ, и может быть адаптирован для скрининга новорожденных.

Анализ активности ЛКЛ в сухих пятнах крови имеет больше преимуществ, включая небольшой объем образца (50 мкл цельной крови) и транспортировку в специализированные лаборатории при комнатной температуре [70] (рис. 8).

Анализ высушенной капли крови является скрининговым методом диагностики ДЛКЛ. Генетическое тестирование для поиска семейных мутаций в гене *LIPA* служит дополнительным методом подтверждения ДЛКЛ [52]. Однако в силу методических ограничений генетического секвенирования этот метод не может быть использован в качестве основного для установления диагноза ДЛКЛ и является подтверждающим.

Биопсия печени

Хотя биопсия печени не рекомендована в качестве диагностической процедуры, наличие микрове-

тикулярного стеатоза при биопсии может свидетельствовать о ДЛКЛ. Биопсия печени обычно рассматривается как наиболее надежный метод оценки нарушений печени. Тем не менее риск заболеваемости и смерти от биопсии и затраты, связанные с этой процедурой, ограничивают ее широкое применение [72]. Кроме того, ошибка выборки может затруднить диагностику этого метода. Существующие рекомендации предполагают, что биопсию печени следует использовать только для верификации диагноза, если невозможно достичь цели другими неинвазивными методами [72, 73].

Ультразвуковое исследование

При доплеровском ультразвуковом исследовании показаны продольный диаметр печени 14,7 см, повышенная эхогенность печени, микроулялярный рисунок, продольная длина селезенки 14,6 см и увеличение портального потока и коллатерального кровообращения с помощью порто-системных шунтов (спленоренальный шунт и реканализация пупочной вены) (рис. 9).

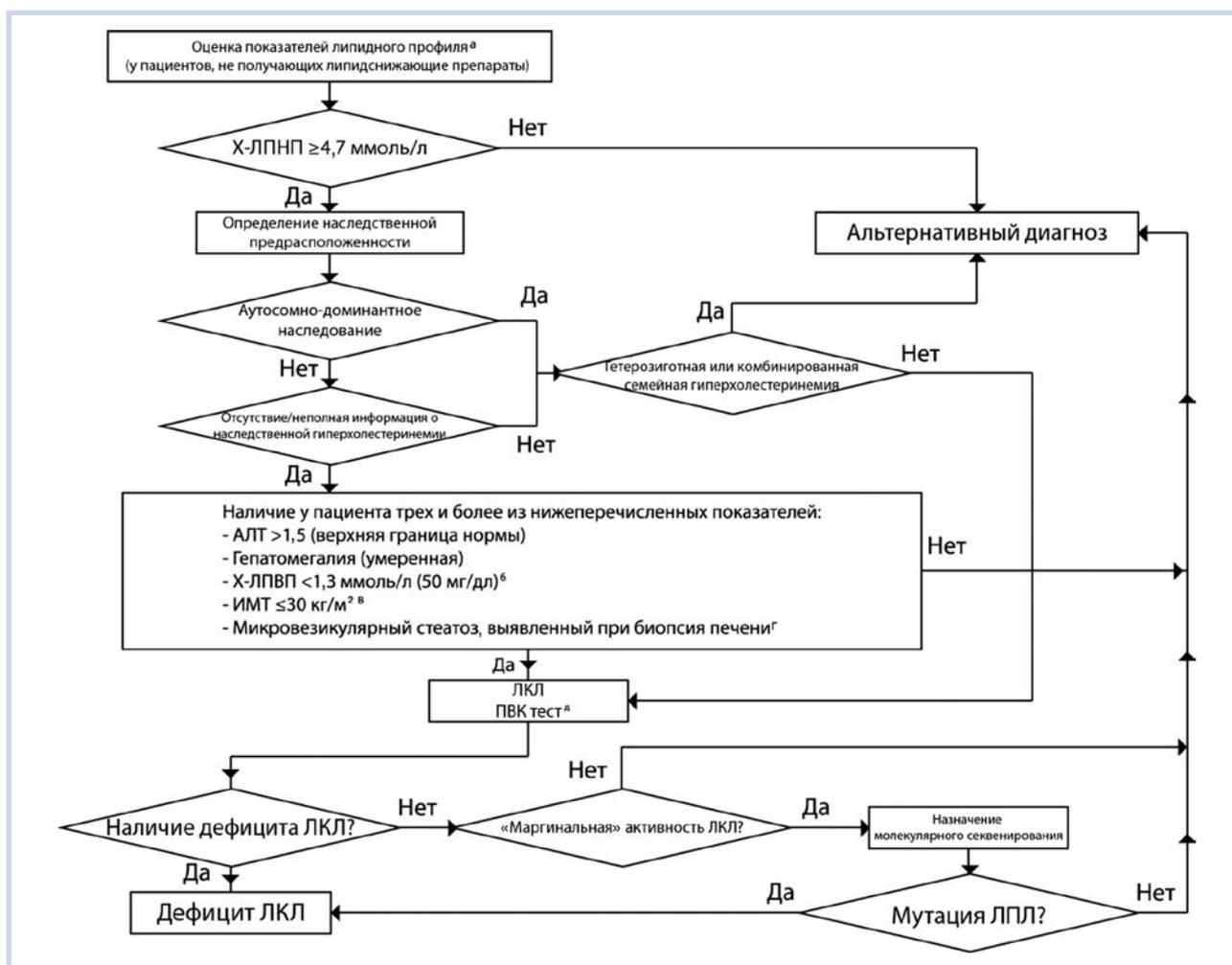


Рис. 7. Рекомендуемые критерии скрининга ДЛКЛ.

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ПВК — высушенное пятно крови.

^а или ниже 95-го перцентиля по возрасту и полу у детей и взрослых [69]; следует отметить, что ХС ЛПВП может быть ниже у некоторых пациентов с ДЛКЛ, особенно у получающих статины;

^б — верхний предел нормы для возраста и пола у здоровых лиц без четкого объяснения (например, при вирусном гепатите, чрезмерном потреблении алкоголя); следует отметить, что из-за периодических колебаний уровней АЛТ этот показатель не всегда может быть обнаружен;

^в или выше 95-го перцентиля по возрасту и полу у детей и взрослых [69]; следует отметить, что ИМТ может быть выше 30 кг/м² у некоторых пациентов с ДЛКЛ в зависимости от диеты;

^г — обратите внимание, что биопсия печени не рекомендуется в качестве диагностического метода для ДЛКЛ;

^а — при измерении с помощью ВПК-тестирования средняя активность ЛКЛ составляет около 1,0 нмоль/ч у здоровых людей [70], LAL ген-активность, меньшая или равная 0,03 нмоль/пуансон/ч соответствует ДЛКЛ (норма 3%); маргинальная активность LAL определяется как измерение между 0,03 и 0,15 нмоль/пуансон/ч (т.е. средний уровень 3—15%); пациентов с LAL-активностью в этом диапазоне следует направлять на молекулярное секвенирование гена *LIPA*; необходимо учитывать, что эталонные диапазоны будут различаться между лабораториями.

Fig. 7. Recommended LAL-D screening criteria.

Note. BMI — body mass index; DBS — dried blood stain.

Радиологические методы

Печеночная магнитно-резонансная спектроскопия с использованием сканера 3Т-магнитно-резонансной томографии (МРТ) является неинвазивным методом идентификации и количественной оценки печеночной липидной сигнатуры, связанной с ДЛКЛ [75].

Медикаментозное лечение

В настоящее время существует единственный патогенетический подход для терапии ДЛКЛ: заместительная ферментная терапия Себелипазой альфа.

Исторические подходы сосредоточены на поддерживающих методах симптоматического лечения.

Гиполипидемическая терапия. Статины (ингибиторы HMG-CoA-редуктазы) позволяют снизить уровень ХС ЛПНП и риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СГХС [69]. У детей и взрослых с ДЛКЛ статины в качестве монотерапии не приводят к улучшению показателей ДЛП и наблюдаются прогрессирующие печеночные повреждения, уменьшение размера печени и развитие фиброза печени [11, 23—25, 52, 63, 73, 76—80]. Так, у 12 пациентов, получавших статины, при

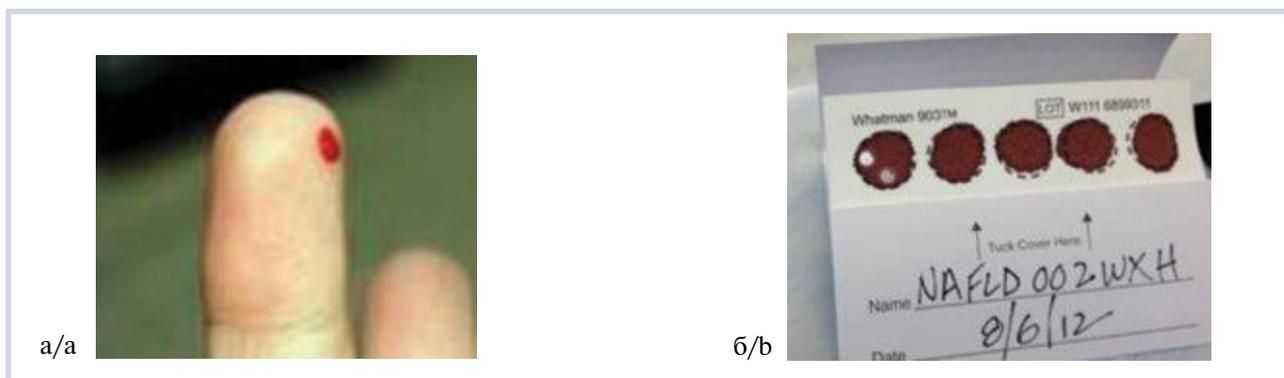


Рис. 8. Забор крови.

а — техника забора крови на бумажный фильтр; б — сухие пятна крови для анализа активности ЛКЛ.

Fig. 8. Blood sampling.

a — blood sampling technique on paper filter; b — dried blood stains for LCL activity analysis.

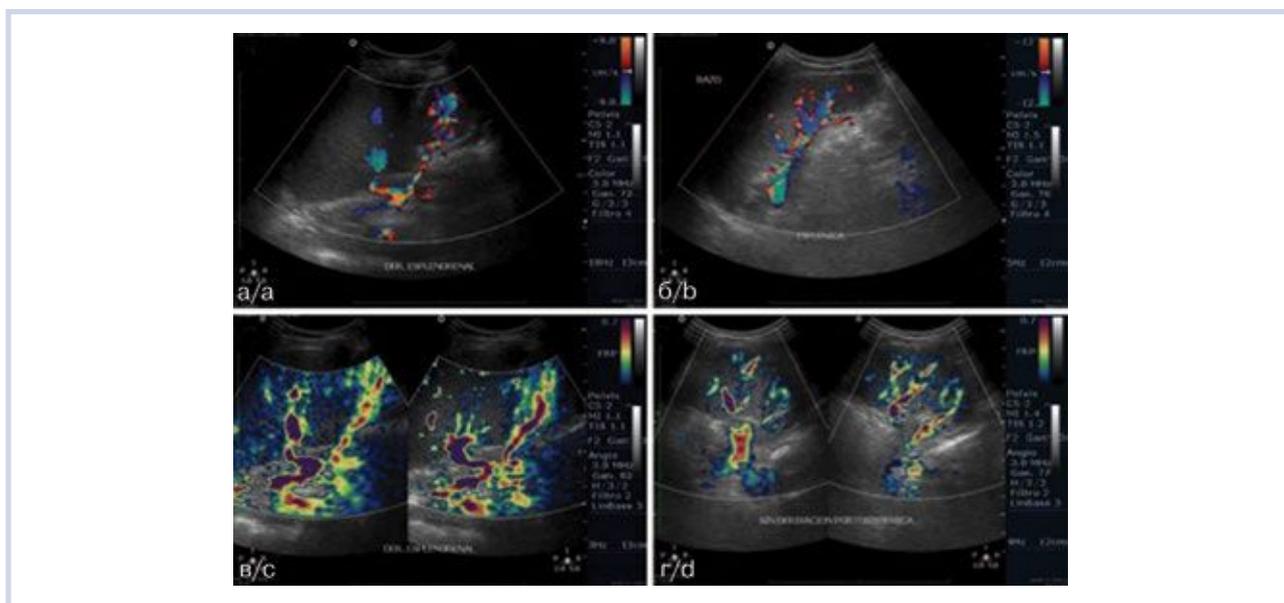


Рис. 9. Сравнение доплеровских ультразвуковых изображений от сестры 1 (а, б) и брата 2 (в, г).

Селезеночная вена со спонтанным спленоренальным шунтом (а); селезеночная вена с коллатеральными сосудами на хрустале, без порто-системных шунтов (б); разведенные и извилистые сосуды, коллатеральное кровообращение и спонтанный спленоренальный шунт (в); отсутствие спленоренального шунта (г) [94].

Fig. 9. Comparison of ultrasound images of sister 1 (a, b) and brother 2 (c, d).

Splenic vein with spontaneous splenorenal bypass (a); splenic vein with collaterals on the crystal without porto-systemic bypass (b); tortuous vessels, collateral circulation and spontaneous splenorenal bypass (c); no splenorenal bypass (d) [94].

гистологическом исследовании печени наблюдалось прогрессирующее течение заболевания. При этом 6 пациентов, получавших статины, нуждались в трансплантации или умерли от печеночной недостаточности [11].

Гематопозитические стволовые клетки и трансплантация печени

Трансплантация гематопозитических стволовых клеток была выполнена у нескольких младенцев с ДЛКЛ [43, 83]. Однако этот подход имел ограниченный успех в решении мультисистемного характера заболевания и был связан с высоким риском развития осложнений и отторжения трансплантата [83—85]. Некоторые данные показывают 5-летнюю выживаемость

у пациентов с ДЛКЛ после трансплантации печени, но для многих отсутствует информация о долгосрочных результатах [1, 83, 84].

Ферментная заместительная терапия

Себелипаза альфа — рекомбинантный человеческий ЛКЛ-фермент, в настоящее время единственный патогенетический препарат. Себелипаза альфа является рекомбинантной человеческой ЛКЛ и катализирует гидролиз эфиров ХС и ТГ, предотвращая их накопление в лизосомах клеток и восстанавливая нормальную функцию органов.

Эффективность и безопасность Себелипазы альфа при ДЛКЛ оценивались в рандомизированном двой-

ном слепом плацебо-контролируемом исследовании. После 78 нед лечения у этих пациентов, многие из которых были на стабильных дозах гиполипидемических препаратов, отмечено снижение уровня ХС ЛПНП и ТГ, повышение ХС ЛПВП, стойкое снижение АЛТ и АСТ, что предполагает мобилизацию накопленных липидов в тканях [87, 88]. Через 52 нед уменьшились проявления жирового стеатоза печени в среднем на 55% и объем печени в среднем на 12% [87]. Перерыв в терапии Себелипазой альфа приводил к повышению трансаминаз и липидов до исходных значений, поэтому перерыв в терапии не рекомендуется.

Мониторинг заболеваний

Учитывая прогрессирующий характер ДЛКЛ, пациенты должны проходить ежегодное обследование для мониторинга прогрессирования заболевания. Рекомендуемые лабораторные исследования включают тесты для оценки функции печени, полный анализ крови, профиль липидов [11]. Периодически следует проводить ультразвуковое исследование, чтобы оценить объемы и морфологию печени и селезенки. МРТ с градиентом-эхо может использоваться для контроля содержания жира в печени [75].

Прогноз

Этиопатогенез заболевания и клинические проявления у пациентов с ДЛКЛ варьируют. Некоторые дети с ДЛКЛ страдают от ранней печеночной недостаточности вплоть до потребности в трансплантации, а сердечно-сосудистые осложнения ДЛКЛ могут включать заболевание коронарных артерий, развитие аневризмы и инсульта [11, 56, 63, 64, 90, 91]. Эти серьезные клинические симптомы оказывают отрицательное влияние на качество жизни и могут привести к преждевременной смерти пациента. Лицам с менее выраженными признаками и симптомами ДЛКЛ длительное время диагноз может быть не установлен или установлен неверно вплоть до развития преждевременных сердечно-сосудистых событий или смерти от печеночной недостаточности.

Заключение

ДЛП является одним из симптомов ДЛКЛ у детей и взрослых, поэтому необходимо проведение дифференциальной диагностики с СГХС. Ранняя диагности-

ка фокусируется на контроле показателей липидного спектра крови как у детей, так и у лиц молодого возраста. Наличие гиперферментемии в совокупности с гепатоспленомегалией должно настораживать врачей относительно ДЛКЛ. Клиницисты, гастроэнтерологи/гепатологи, врачи общей практики и специалисты смежных дисциплин должны знать о ДЛКЛ, своевременно диагностировать и назначать патогенетическую терапию. У детей могут быть все осложнения, связанные с прогрессированием цирроза, такие как портальная гипертензия, асцит, варикоз вен пищевода/желудка, коагулопатия и кровотечение. Поэтому выявление фиброза, который прогрессирует до цирроза, является приоритетом для оценки печеночной дисфункции, необходимости трансплантации печени и прогноза. Также необходимо проводить доплеровское ультразвуковое исследование для выявления тонких изменений в портальном потоке и наличия таких компенсаторных изменений, как реканализация пупочной вены и селезеночных почечных шунтов. Магнитно-резонансная спектроскопия может использоваться для количественного определения внутripеченочного жира в ДЛКЛ, но не позволяет оценить наличие фиброза.

Ограниченный эффект статинов в качестве предупреждения развития и прогрессирования атеросклеротического процесса у больных с ДЛКЛ свидетельствует о необходимости альтернативных видов лечения, связанных с заболеванием. Назначение Себелипазы альфа является специфическим патогенетическим терапевтическим подходом, который может изменить естественный ход заболевания. С ростом частоты заболеваемости наследственной ДЛП существует необходимость в повышении осведомленности врачей о ДЛКЛ, чтобы ранняя диагностика могла уменьшить прогрессирование заболевания и смертность.

Педиатры, терапевты и врачи общей практики, липидологи, гастроэнтерологи и гепатологи, вероятнее всего, столкнутся с ДЛКЛ в клинической практике и должны знать симптомы болезни и ее сердечно-сосудистые, печеночные и метаболические осложнения. Ранняя диагностика лиц с ДЛКЛ имеет важное значение для патогенетической терапии. Эти пациенты должны наблюдаться в липидных клиниках.

**Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17018-9)
2. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-123. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60834-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60834-3)
3. Linde C. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459-2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx434>

4. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13; 376(9753):1670–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)CTTC
5. Elleder M, Chlumská A, Hyánek J, Poupětová H, Ledvinová J, Maas S, Lohse P. Subclinical course of cholesteryl ester storage disease in an adult with hypercholesterolemia, accelerated atherosclerosis, and liver cancer. *J Hepatol*. 2000;32(3):528–534. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80407-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80407-9)
6. Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol*. 2013;58(6):1230–1243. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.014>
7. Stitzel NO, Fouchier SW, Sjouke B, Peloso GM, Moscoso AM, Auer PL, Goel A, Gigante B, Barnes TA, Melander O, Orho-Melander M, Duga S, Sivapalaratnam S, Nikpay M, Martinelli N, Girelli D, Jackson RD, Kooperberg C, Lange LA, Ardissono D, McPherson R, Farrall M, Watkins H, Reilly MP, Rader DJ, de Faire U, Schunkert H, Erdmann J, Samani NJ, Charnas L, Altshuler D, Gabriel S, Kastelein PJ, Defesche JC, Nederveen AJ, Kathiresan S, Hovingh GK. Exome sequencing and directed clinical phenotyping diagnose cholesterol ester storage disease presenting as autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(12):2909–2914. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.113.302426>
8. Meikle PJ. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249–254. <https://doi.org/10.1001/jama.281.3.249>
9. Munttoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, Rust S, Seedorf U, Schulte H, Berger K, Funke H, Assmann G. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(8):1866–1868. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.107.146639>
10. Lohse P, Maas S, Elleder M, Kirk JM, Besley GT, Seidel D. Compound heterozygosity for a Wolman mutation is frequent among patients with cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res*. 2000;41:23–31.
11. Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol*. 2013;58(6):1230–1243. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.014>
12. Elleder M, Chlumská A, Hyánek J, Poupětová H, Ledvinová J, Maas S, Lohse P. Subclinical course of cholesteryl ester storage disease in an adult with hypercholesterolemia, accelerated atherosclerosis, and liver cancer. *J Hepatol*. 2000;32(3):528–534. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80407-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80407-9)
13. Grabowski GA, Charnas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A. (eds.). *Scriver's online metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw Hill. 2006 January. Accessed 28.10.13.
14. Hülkova H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology*. 2012;60(7):1107–1113. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04164.x>
15. Gasche C, Aslanidis C, Kain R, Exner M, Helbich T, Dejaco C, Schmitz G, Ferenci P. A novel variant of lysosomal acid lipase in cholesteryl ester storage disease associated with mild phenotype and improvement on lovastatin. *J Hepatol*. 1997;27(4):744–750. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(97\)80092-x](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(97)80092-x)
16. Chatrath H, Keilin S, Attar BM. Cholesterol ester storage disease (CESD) diagnosed in an asymptomatic adult. *Dig Dis Sci*. 2009;54(1):168–173. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0310-2>
17. Reynolds T. Cholesteryl ester storage disease: a rare and possibly treatable cause of premature vascular disease and cirrhosis. *J Clin Pathol*. 2013;66(11):918–923. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201302>
18. Saito S, Ohno K, Suzuki T, Sakuraba H. Structural bases of Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *Mol Genet Metab*. 2012;105(2):244–248. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.11.004>
19. Goldstein JL, Dana SE, Faust JR, Beaudet AL, Brown MS. Role of lysosomal acid lipase in the metabolism of plasma low density lipoprotein. Observations in cultured fibroblasts from a patient with cholesteryl ester storage disease. *J Biol Chem*. 1975;250:8487–8495.
20. Jeon TI, Osborne TF. SREBPs: metabolic integrators in physiology and metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(2):65–72. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.10.004>
21. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest*. 2002;109(9):1125–1131. <https://doi.org/10.1172/jci15593>
22. Cummings MH, Watts GF. Increased hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in cholesteryl ester storage disease. *Clin Chem*. 1995;41:111–114.
23. Ginsberg HN, Le NA, Short MP, Ramakrishnan R, Desnick RJ. 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(6):1692–1697. <https://doi.org/10.1172/jci113259>
24. Fouchier SW, Defesche JC. Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(4):332–338. <https://doi.org/10.1097/mol.0b013e328361f6c6>
25. Levy R, Ostlund Jr RE, Schonfeld G, Wong P, Semenkovich CF. Cholesteryl ester storage disease: complex molecular effects of chronic lovastatin therapy. *J Lipid Res*. 1992;33:1005–1015.
26. Quinn AG, Burton B, Deegan P, Di Rocco M, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hoving GK, Lobritto S, Malinova V, McLin V, Raiman J, Santra S, Sharma R, Sykut-Cegielska J, Valayannopoulos V, Whitley CB, Eckert S, Schneider. Sustained elevations in LDL cholesterol and serum transaminases from early childhood are common in lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2014;111(2):S89. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.12.215>
27. Pagani F, Pariyath R, Garcia R, Stuardi C, Burlina AB, Ruotolo G. New lysosomal acid lipase gene mutants explain the phenotype of Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res*. 1998;39:1382–1388.
28. Stitzel NO, Fouchier SW, Sjouke B, Peloso GM, Moscoso AM, Auer PL. Exome sequencing and directed clinical phenotyping diagnose cholesterol ester storage disease presenting as autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(12):2909–2914. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.113.302426>
29. Decarli S, Agostoni C, Ferrante F, Scarlino S, Riva E, Giovannini M. Combined hyperlipidaemia as a presenting sign of cholesteryl ester storage disease. *J Inher Metab Dis*. 2009;32(Suppl. 1):S11–S13. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-1027-2>
30. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskiran MR, Wiklund O. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769–1818. <https://img.medscapestatic.com/article/855/755/Slide56.png>
31. Oram JF, Heinecke JW. ATP-binding cassette transporter A1: a cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease. *Physiol Rev*. 2005;85(4):1343–1372. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2005>
32. Boadu E, Bilbey NJ, Francis GA. Cellular cholesterol substrate pools for adenosine-triphosphate cassette transporter A1-dependent high-density lipoprotein formation. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19(3):270–276. <https://doi.org/10.1097/mol.0b013e3282f6ea99>
33. Bowden KL, Bilbey NJ, Bilawchuk LM, Boadu E, Sidhu R, Ory DS, Du H, Chan T, Francis GA. Lysosomal acid lipase defi-

- ciency impairs regulation of ABCA1 gene and formation of high density lipoproteins in cholesteryl ester storage disease. *J Biol Chem.* 2011;286(35):30624–30635.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m111.274381>
34. Quinn AG, Burton B, Deegan P, Di Rocco M, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK, Lobritto S, Malinova V, McLin V, Raiman J, Santra S, Sharma R, Sykut-Cegielska J, Valayannopoulos V, Whitley CB, Eckert S, Schneider E. Sustained elevations in LDL cholesterol and serum transaminases from early childhood are common in lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2014;111(2):S89.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.12.215>
 35. Abramov A, Schorr S, Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. *AMA J Dis Child.* 1956;91(3):282–286.
<https://doi.org/10.1001/archpedi.1956.02060020284010>
 36. Fredrickson DS. Newly recognized disorders of cholesterol metabolism. *Ann Intern Med.* 1963;58(4):718.
https://doi.org/10.7326/0003-4819-58-4-718_1
 37. Oram JF, Heinecke JW. ATP-binding cassette transporter A1: a cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease. *Physiol Rev.* 2005;85(4):1343–1372.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2005>
 38. Boadu E, Bilbey NJ, Francis GA. Cellular cholesterol substrate pools for adenosine-triphosphate cassette transporter A1-dependent high-density lipoprotein formation. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19(3):270–276.
<https://doi.org/10.1097/mol.0b013e3282feca99>
 39. Bowden KL, Bilbey NJ, Bilawchuk LM, Boadu E, Sidhu R, Ory DS, Du H, Chan T, Francis AG. Lysosomal acid lipase deficiency impairs regulation of ABCA1 gene and formation of high density lipoproteins in cholesteryl ester storage disease. *J Biol Chem.* 2011;286(35):30624–30635.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m111.274381>
 40. Beaudet AL, Ferry GD, Nichols Jr BL, Rosenberg HS. Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies. *J Pediatr.* 1997;90(6):910–914.
[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(77\)80557-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(77)80557-x)
 41. Aslanidis C, Ries S, Fehring P, Buchler 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(1):85–93.
<https://doi.org/10.1006/geno.1996.0162>
 42. Elleder M, Chlumská A, Ledvinová J, Poupětová H. Testis — a novel storage site in human cholesteryl ester storage disease. *Virchows Arch.* 2000;436(1):82–87.
<https://doi.org/10.1007/pl00008203>
 43. Stein J, Garty BZ, Dror Y, Fenig E, Zeigler M, Yaniv I. Successful treatment of Wolman disease by unrelated umbilical cord blood transplantation. *Eur J Pediatr.* 2007;166(7):663–666.
<https://doi.org/10.1007/s00431-006-0298-6>
 44. Boadu E, Bilbey NJ, Francis GA. Cellular cholesterol substrate pools for adenosine-triphosphate cassette transporter A1-dependent high-density lipoprotein formation. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19(3):270–276.
<https://doi.org/10.1097/mol.0b013e3282feca99>
 45. Wolman M, Sterk VV, 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;28:742–757.
 46. Schaub, Janka GE, Christomanou H, Sandhoff K, Permanetter W, Hubner G, Meister P. Wolman's disease: clinical, biochemical and ultrastructural studies in an unusual case without striking adrenal calcification. *Eur J Pediatr.* 1980;135(1):45–53.
<https://doi.org/10.1007/bf00445892>
 47. Wallis K, Gross M, Kohn R, Zaidman J. A case of Wolman's disease. *Helv Chimica Acta.* 1971;26(1):98–111.
<https://doi.org/10.1002/hlca.19430260115>
 48. Kyriakides EC, Filippone N, Paul B, Grattan W, Balint JA. Lipid studies in Wolman's disease. *Pediatrics.* 1970;46:431–436.
 49. Marshall WC, Ockenden BG, Fosbrooke AS, Cumings JN. Wolman's disease. A rare lipidosis with adrenal calcification. *Arch Dis Child.* 1969;44(235):331–341.
<https://doi.org/10.1136/adc.44.235.331>
 50. Chatrath H, Keilin S, Attar BM. Cholesterol ester storage disease (CESD) diagnosed in an asymptomatic adult. *Dig Dis Sci.* 2009;54(1):168–173.
<https://doi.org/10.1007/s10620-008-0310-2>
 51. Boldrini R, Devito R, Biselli R, Filocamo M, Bosman C. Wolman disease and cholesteryl ester storage disease diagnosed by histological and ultrastructural examination of intestinal and liver biopsy. *Pathol Res Pract.* 2004;200(3):231–240.
<https://doi.org/10.1016/j.prp.2003.11.001>
 52. Grabowski GA, Charnas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A (eds.). *Scriver's online metabolic and molecular bases of inherited disease.* McGraw Hill. 2006 January 2006. Accessed 28.10.13.
 53. Jones SA, Bernstein DL, Bialer MG, Dhawan A, Hendriks JC, Whitley CB, Banikazemi M, Chan A, Guardamagna O, Raiman J, Gamal I, Selim L, Cederbaum S, Di Rocco M, Domm J, Enns G, Finegold D, Gargus J, Zaki O, Eckert S, Schneider E, Quinn AG, Valayannopoulos V. Severe and rapid disease course in the natural history of infants with lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2014;111(2):S57–S58.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.12.125>
 54. Beaudet L, Ferry GD, Nichols Jr BL, Rosenberg HS. Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies. *J Pediatr.* 1977;90(6):910–914.
[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(77\)80557-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(77)80557-x)
 55. Eto Y, Kitagawa T. Wolman's disease with hypolipoproteinemia and acanthocytosis: clinical and biochemical observations. *J Pediatr.* 1970;77(5):862–867.
[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(70\)80248-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(70)80248-7)
 56. Zhang B, Porto AF. Cholesteryl ester storage disease: protean presentations of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):682–685.
<https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e32828b36ac>
 57. Kostner GM, Hadorn B, Roscher A, Zechner R. Plasma lipids and lipoproteins of a patient with cholesteryl ester storage disease. *J Inher Metab Dis.* 1985;8(1):9–12.
<https://doi.org/10.1007/bf01805475>
 58. Gaddi A, Cicero AF, Odoo FO, Poli AA, Paoletti R. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an update. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;4(3):877–886.
<https://doi.org/10.2174/1567270010704030229>
 59. Cortner JA, Coates PM, Gallagher PR. Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood. *J Pediatr.* 1990;116(4):514–519.
[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)81595-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)81595-1)
 60. Guardamagna O, Restagno G, Rolfo E, Pederiva C, Martini S, Abello F, Baracco V, Pisciotta L, Pino E, Calandra S, Bertolini S. The type of LDLR gene mutation predicts cardiovascular risk in children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr.* 2009;155(2):199–204.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.022>
 61. van der Graaf A, Avis HJ, Kusters DM, Vissers MN, Hutten BA, Defesche JC, Huijgen R, Fouchier SW, Wijburg FA, Kastelein JP, Wiegman A. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children. *Circulation.* 2011;123(11):1167–1173.
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.979450>
 62. Guardamagna O, Abello F, Anfossi G, Pirro M. Lipoprotein(a) and family history of cardiovascular disease in children with familial dyslipidemias. *J Pediatr.* 2011;159(2):314–319.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.01.038>

63. Gasche C, Aslanidis C, Kain R, Exner M, Helbich T, Dejaco C, Schmitz G, Ferenci P. A novel variant of lysosomal acid lipase in cholesteryl ester storage disease associated with mild phenotype and improvement on lovastatin. *J Hepatol*. 1997;27(4):744-750. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(97\)80092-x](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(97)80092-x)
64. Pisciotto L, Fresa R, Bellocchio A, Pino E, Guido V, Cantafora A, Rocco MD, Calandra S, Bertolini S. Cholesteryl Ester Storage Disease (CESD) due to novel mutations in the *LIPA* gene. *Mol Genet Metab*. 2009;97(2):143-148. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.02.007>
65. The Coronary Artery Disease (C4D) Genetics Consortium. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2011;43:339-344.
66. Visscher PM. The IBC 50K CAD Consortium Large-scale genetic analysis identifies novel variants for coronary artery disease. *PLoS Genet*. 2011;7(9):e1002260. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002260>
67. Wild PS, Zeller T, Schillert A, Szymczak S, Sinning CR, Deiseroth A. A genome-wide association study identifies *LIPA* as a susceptibility gene for coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4(4):403-412. <https://doi.org/10.1161/circgenetics.110.958728>
68. Miltioudou G, Cariolou MA, Elisaf M. HDL cholesterol levels in patients with molecularly defined familial hypercholesterolemia. *Ann Clin Lab Sci*. 2002;32:50-54.
69. Reiner Ž. Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(8):453-464. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.80>
70. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, Durmaz O, Lacaille, McLin V, Nobili V. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(5):700-713. <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e318252a13f>
71. Hulkova H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology*. 2012;60(7):1107-1113. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04164.x>
72. Thelwall PE, Smith FE, Leavitt MC, Canty D, Hu W, Hollingsworth KG, Thoma C, Trenell MI, Taylor R, Rutkowski JV, Blamire AM, Quinn AG. Hepatic cholesteryl ester accumulation in lysosomal acid lipase deficiency: non-invasive identification and treatment monitoring by magnetic resonance. *J Hepatol*. 2013;59(3):543-549. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.016>
73. Iverson SA, Cairns SR, Ward CP, Fensom AH. Asymptomatic cholesteryl ester storage disease in an adult controlled with simvastatin. *Ann Clin Biochem*. 1997;34(4):433-436. <https://doi.org/10.1177/000456329703400418>
74. Miltioudou G, Cariolou MA, Elisaf M. HDL cholesterol levels in patients with molecularly defined familial hypercholesterolemia. *Ann Clin Lab Sci*. 2002;32:50-54.
75. Santillan-Hernandez Y, Almanza-Miranda E, Xin WW, Goss K, Vera-Loaiza A, Gorráez-de la Mora MT, Piña-Aguilar RE. Novel *LIPA* mutations in Mexican siblings with lysosomal acid lipase deficiency. *World J Gastroenterol*. 2015;21(3):1001. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i3.1001>
76. Tarantino MD, McNamara DJ, Granstrom P, Ellefson RD, Unger EC, Udall JN. Lovastatin therapy for cholesterol ester storage disease in two sisters. *J Pediatr*. 1991;118(1):131-135. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)81866-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)81866-9)
77. Tadiboyina VT, Liu DM, Miskie BA, Wang J, Hegele RA. Treatment of dyslipidemia with lovastatin and ezetimibe in an adolescent with cholesteryl ester storage disease. *Lipids Health Dis*. 2005;4(1):26. <https://doi.org/10.1186/1476-511x-4-26>
78. Yokoyama S, McCoy E. Long-term treatment of a homozygous cholesteryl ester storage disease with combined cholestyramine and lovastatin. *J Inher Metab Dis*. 1992;15(2):291-292. <https://doi.org/10.1007/bf01799650>
79. McCoy E., Yokoyama S. Treatment of cholesteryl ester storage disease with combined cholestyramine and lovastatin. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;623(1):453-454. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb43768.x>
80. Leone L, Ippoliti PF, Antonicelli R. Use of simvastatin plus cholestyramine in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr*. 1991;119(6):1008-1009. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)83074-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)83074-4)
81. Abello F, Guardamagna O, Baracco V, Bonardi R. The treatment of colesteryl storage disease (CESD) by ezetimibe monotherapy. *Atheroscler Suppl*. 2010;11(2):28. [https://doi.org/10.1016/s1567-5688\(10\)70122-7](https://doi.org/10.1016/s1567-5688(10)70122-7)
82. Xu M, Liu K, Swaroop M, Porter FD, Sidhu R, Fimkes S. δ -Tocopherol reduces lipid accumulation in Niemann-Pick type C1 and Wolman cholesterol storage disorders. *J Biol Chem*. 2012;287(47):39349-39360. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.357707>
83. Tolar J, Petryk A, Khan K, Bjoraker KJ, Jessurun J, Dolan M, Kivisto T, Charnas L, Shapiro EG, Orchard PJ. Long-term metabolic, endocrine, and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease. *Bone Marrow Transplant*. 2008;43(1):21-27. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.273>
84. Gramatges MM, Dvorak CC, Regula DP, Enns GM, Weinberg K, Agarwal R. Pathological evidence of Wolman's disease following hematopoietic stem cell transplantation despite correction of lysosomal acid lipase activity. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(7):449-450. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.57>
85. Yanir A, Allatif MA, Weintraub M, Stepensky P. Unfavorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation in two siblings with Wolman disease due to graft failure and hepatic complications. *Mol Genet Metab*. 2013;109(2):224-226. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.03.007>
86. Grabowski GA. Therapy for lysosomal acid lipase deficiency: replacing a missing link. *Hepatology*. 2013;58(3):850-852. <https://doi.org/10.1002/hep.26366>
87. Whitley CB. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *Annual Meeting*. 2013 [Oral Presentation, 11 October 2013].
88. Balwani M, Breen C, Enns GM, Deegan PB, Honzik T, Jones S. Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesteryl ester storage disease. *Hepatology*. 2013;58(3):950-957. <https://doi.org/10.1002/hep.26289>
89. Graham I. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis*. 2007;194(1):1-45. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.08.024>
90. Sloan HR, Fredrickson DS. Rare familial diseases with neutral lipid storage. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS (eds.). *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw Hill Inc. New York 1972;808.
91. Yatsu FM, Hagemenas FC, Manaugh LC, Galambos T. Cholesteryl ester hydrolase activity in human symptomatic atherosclerosis. *Lipids*. 1980;15(12):1019-1022. <https://doi.org/10.1007/bf02534317>
92. Grabowski GA, et al. In: Valle D, et al. (eds). *OMMBID: The online metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill. Ch. 142; updated March 2012.
93. Reiner Z. Lysosomal acid lipase deficiency — An under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction Author links open overlay panel. *Atherosclerosis*. 2014;235(1):21-30. https://www.humpath.com/IMG/jpg/4_cesd_wolman_liver_12_6-3.jpg <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0021915014002020-gr2.jpg> https://www.humpath.com/IMG/jpg/4_cesd_wolman_liver_12_6-3.jpg
94. Yuritz Santillan-Hernandez, Enory Almanza-Miranda, Winnie W Xin, Kendrick Goss, Aurea Vera-Loaiza, María T Gorráez-de la Mora, Raul E Piña-Aguilar. Novel *LIPA* mutations in Mexican siblings with lysosomal acid lipase deficiency. *World J Gastroenterol*. 2015;21(3):1001-1008.

Поступила 14.11.18

Received 14.11.18

HD-330

ЭКСПЕРТНОЕ РЕШЕНИЕ ДОСТУПНОЕ ВСЕМ

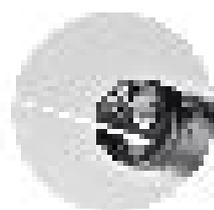


Большая глубина резкости, высокая дальность съемки и возможность съемки в режиме 2D и 3D обеспечивают качественную визуализацию слизистой оболочки толстой кишки. Высокая контрастность изображения позволяет выявлять даже небольшие полипы и другие патологические изменения слизистой оболочки толстой кишки. Высокая контрастность изображения позволяет выявлять даже небольшие полипы и другие патологические изменения слизистой оболочки толстой кишки.



Автоматизированный рабочий процесс

Функция автоматизированного рабочего процесса позволяет автоматизировать процесс съемки и обработки изображений. Это позволяет значительно сократить время на подготовку к съемке и обработку изображений, что повышает эффективность работы.



Удобность и компактность в работе

Система имеет компактные размеры и вес, что позволяет легко перемещать ее в кабинет процедур. Также система имеет удобную эргономичную конструкцию, что позволяет оператору работать с ней комфортно и эффективно.

SonoScape



ООО «СОНОСКАП» | 125080, Москва
Ботанический сад
ул. Ботаническая, д. 5