

DOI: 10.15690/pf.v15i2.1876

М.А. Федяков<sup>1, 2</sup>, Ю.А. Барбитов<sup>2, 3</sup>, Е.А. Серебрякова<sup>1, 2, 4</sup>, Т.М. Первунина<sup>5</sup>, Н.Н. Власов<sup>6</sup>,  
Е.А. Корниенко<sup>6</sup>, А.С. Глотов<sup>1, 2</sup>, А.М. Сарана<sup>1, 2</sup>, С.Г. Щербак<sup>1, 2</sup>, О.С. Глотов<sup>1, 2, 7</sup>

<sup>1</sup> Городская больница № 40, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Институт биоинформатики, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>5</sup> Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>6</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>7</sup> Лаборатория пренатальной диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Исследование частоты встречаемости дефицита лизосомной кислой липазы в российской популяции

### Контактная информация:

Федяков Михаил Андреевич, врач-генетик городской больницы № 40 Курортного административного района Санкт-Петербурга

Адрес: 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, тел.: +7 (812) 437-31-11, e-mail: fedyakovma@mail.ru

Статья поступила: 03.04.2018 г., принята к печати: 30.04.2018 г.

Дефицит лизосомной кислой липазы — редкая наследственная прогрессирующая болезнь обмена липидов, приводящая к развитию атеросклероза, гепатоспленомегалии, цирроза печени, мальабсорбции и других симптомов. При отсутствии специфического лечения прогноз для пациента неблагоприятный, поэтому крайне важна своевременная диагностика болезни. Частота встречаемости дефицита лизосомной кислой липазы в Российской Федерации неизвестна; учитывая редкость случаев заболевания, высока вероятность гиподиагностики. В этой связи особую актуальность имеют представленные результаты исследования распространенности данной болезни.

**Ключевые слова:** дефицит лизосомной кислой липазы, болезни накопления, мутации, частота встречаемости, дети.

(Для цитирования: Федяков М.А., Барбитов Ю.А., Серебрякова Е.А., Первунина Т.М., Власов Н.Н., Корниенко Е.А., Глотов А.С., Сарана А.М., Щербак С.Г., Глотов О.С. Исследование частоты распространения дефицита лизосомной кислой липазы в российской популяции. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 184–185. doi: 10.15690/pf.v15i2.1876)

Mikhail A. Fedyakov<sup>1, 2</sup>, Yuriy A. Barbitov<sup>2, 3</sup>, Elena A. Serebryakova<sup>1, 2, 4</sup>,  
Tatiana M. Pervunina<sup>5</sup>, Nikolay N. Vlasov<sup>6</sup>, Elena A. Kornienko<sup>6</sup>, Andrey S. Glotov<sup>1, 2</sup>,  
Andrey M. Sarana<sup>1, 2</sup>, Sergey G. Shcherbak<sup>1, 2</sup>, Oleg S. Glotov<sup>1, 2, 7</sup>

<sup>1</sup> City Hospital No.40, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Institute of Bioinformatics, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>5</sup> National Medical Research Center named after V.A. Almazov, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>6</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>7</sup> Laboratory of Prenatal Diagnostics of the FSBSI «The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O.Ott», St. Petersburg, Russian Federation

## The Incidence of Lysosomal Acid Lipase Deficiency in the Russian Population

*Lysosomal acid lipase deficiency is a rare hereditary progressive disease of lipid metabolism leading to the development of atherosclerosis, hepatosplenomegaly, liver cirrhosis, malabsorption, and other symptoms. In the absence of specific treatment, the prognosis for the patient is unfavourable, so timely diagnosis of the disease is extremely important. The incidence of lysosomal acid lipase deficiency in the Russian Federation is unknown. Given its rarity, there is a high probability of hypodiagnosis. In this regard, the presented results of the study of this disease prevalence are of particular relevance.*

**Key words:** lysosomal acid lipase deficiency, accumulation diseases, mutations, incidence, children.

(For citation: Fedyakov Mikhail A., Barbitov Yuriy A., Serebryakova Elena A., Pervunina Tatiana M., Vlasov Nikolay N., Kornienko Elena A., Glotov Andrey S., Sarana Andrey M., Shcherbak Sergey G., Glotov Oleg S. The Incidence of Lysosomal Acid Lipase Deficiency in the Russian Population. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (2): 184–185. doi: 10.15690/pf.v15i2.1876)

## ВВЕДЕНИЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) — редкая наследственная прогрессирующая болезнь обмена липидов [1]. Патогенез связан с накоплением эфиров холестерина и триглицеридов в органах и тканях, что приводит к развитию атеросклероза, гепатоспленомегалии, цирроза печени, мальабсорбции и других симптомов. В зависимости от остаточной активности фермента лизосомной кислой липазы (ЛКЛ) выделяют различные формы заболевания.

Болезнь Вольмана — ранняя тяжелая форма, активность ЛКЛ — менее 1% [2, 3].

Болезнь накопления эфиров холестерина — поздняя форма, более мягкое течение, активность фермента в пределах 1–12% [4].

У большинства пациентов выявляются гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации в гене *LIPA*, который кодирует ЛКЛ. В настоящее время описано более 40 различных мутаций [5]. Патогенный вариант *c.894G>A* — самый частый для европейцев, встречается в 50–61% случаев [6–8].

Суммарная частота ДЛКЛ составляет 1/40 000–300 000 для различных популяций [7, 8]. Данные о частоте заболевания в России отсутствуют. Ожидаемая цифра составляет 1/100 000–150 000 [9, 10]. В недавнем времени в Санкт-Петербурге для двух пациентов был генетически подтвержден диагноз ДЛКЛ, что говорит о клинической настороженности врачей первичного звена. Тем не менее вопрос о реальной распространенности заболевания остается открытым.

Данное исследование представляет собой пилотный проект для получения актуальных данных о частоте ДЛКЛ в Российской Федерации.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки частоты ДЛКЛ в российской популяции были выгружены данные экзомного и геномного секвенирования 523 человек из Северо-Западного и Центрального регионов РФ (секвенирование проведено на базе РЦ «Биобанк» СПбГУ). В данную выборку вошли образцы крови пациентов с моногенными (моногенные формы сахарного диабета, наследственные нарушения соединительной ткани, наследственные нарушения обмена веществ и другие орфанные заболевания) и мультифакторными заболеваниями (ожирение, сахарный диабет 2-го типа), а также образцы крови контрольной популяционной группы. Пациентов с клиническим диагнозом ДЛКЛ

в представленной выборке не было. Проводился анализ генотипов по патогенному варианту *c.894G>A*.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате анализа данных в 2 образцах из 523 был выявлен вариант *c.894G>A* в гетерозиготном состоянии, что соответствует частоте 1/262 в исследуемой популяции. Таким образом, расчетная частота гетерозиготного носительства всех патогенных вариантов в гене *LIPA* может достигать 1/130. По закону Харди–Вайнберга это соответствует оценочной частоте заболевания 1/67 600.

## ВЫВОДЫ

ДЛКЛ — редкое аутосомно-рецессивное заболевание с экстремально низкой частотой в европейских популяциях. Предполагается, что большая часть пациентов остается необследованной или поступает в сеть национального здравоохранения с другими диагнозами, что не позволяет оценить реальную заболеваемость населения. Проведенный анализ данных секвенирования 523 человек из российской популяции дал основание полагать, что частота ДЛКЛ в РФ может составлять 1/67 600. Для более точного расчета планируется расширить исследуемую группу за счет контрольных образцов, имеющихся в распоряжении РЦ «Биобанк» СПбГУ и Биобанка СПб ГБУЗ «Городская больница» № 40.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование поддерживается грантом РНФ № 14-50-00069.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Не указан.

## ORCID

Федяков М.А.

<http://orcid.org/0000-0002-3291-3811>

Глотов О.С.

<http://orcid.org/0000-0002-7465-4504>

Глотов А.С.

<http://orcid.org/0000-0002-0091-2224>

Серебрякова Е.С.

<http://orcid.org/0000-0002-7583-3379>

Барбитов Ю.А.

<http://orcid.org/0000-0002-3222-440X>

Щербак С.Г.

<http://orcid.org/0000-0001-5036-1259>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Young EP, Patrick AD. Deficiency of acid esterase activity in Wolman's disease. *Arch Dis Child.* 1970;45(243):664–668. doi: 10.1136/adc.45.243.664.
2. Abramov A, Schorr S, Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. *Am J Dis Child.* 1956;91(3):282–286. doi: 10.1001/archpedi.1956.02060020284010.
3. Aslanidis C, Ries S, Fehring P, et al. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity. *Genomics.* 1996;33(1):85–93. doi: 10.1006/geno.1996.0162.
4. Fredrickson DS. Newly recognized disorders of cholesterol metabolism. *Ann Intern Med.* 1963;58(4):718. doi: 10.7326/0003-4819-58-4-718\_1.
5. Stenson PD, Mort M, Ball EV, et al. The human gene mutation database: 2008 update. *Genome Med.* 2009;1(1):13. doi: 10.1186/gm13.
6. Bernstein DL, Hulkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013;58(6):1230–1243. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.014.

7. Lohse P, Maas S, Lohse P, et al. Compound heterozygosity for a Wolman mutation is frequent among patients with cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res.* 2000;41(1):23–31.
8. Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, et al. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(8):1866–1868. doi: 10.1161/Atvbaha.107.146639.
9. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям // *Педиатрическая фармакология.* — 2016. — Т.13. — №3 — С. 239–243. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Gundobina OS, et al. Deficiency of lysosomal acid lipase: clinical recommendations for child health care delivery. *Pediatric pharmacology.* 2016;13(3):239–243. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i3.1573.
10. Строкова Т.В., Багаева М.Э., Матинян И.А. Дефицит лизосомной кислой липазы // *Русский медицинский журнал.* — 2017. — Т.25. — №19 — С. 1346–1351. [Strokovaya TV, Bagaeva ME, Matinyan IA. Defitsit lizosomnoi kisloi lipazy. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2017;25(19):1346–1351. (In Russ).]