



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Дефицит лизосомной кислой липазы у детей

МКБ 10: **E75.5**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: **KP24**

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

Утверждены

Союзом педиатров России

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

— _____ 201_ г.

Оглавление	
Ключевые слова	3
Список сокращений	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация	6
1.1 Определение.....	6
1.2 Этиология и патогенез	6
1.3 Эпидемиология.....	6
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	6
1.5 Примеры диагнозов.....	7
1.6 Классификация.....	7
2. Диагностика.....	7
2.1 Жалобы и анамнез.....	7
2.3 Лабораторная диагностика	8
2.4 Инструментальная диагностика	9
2.4 Иная диагностика	9
2.5. Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика	10
2.6 Дифференциальная диагностика	10
3. Лечение.....	11
3.1 Консервативное лечение.....	11
3.2 Хирургическое лечение	12
4. Реабилитация.....	12
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	12
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома	12
6.1 Исходы и прогноз.....	12
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	14
Список литературы	15
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	16
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	17
Приложение А3. Связанные документы	21
Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента с ДЛКЛ	22
Приложение В. Информация для пациентов	23
Приложение Г1. Клиническая картина ДЛКЛ. Сравнение проявлений болезни Вольмана и болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ).	24

Ключевые слова

- Атеросклероз,
- Гепатомегалия,
- Группа лизосомных болезней накопления,
- Дислипидемия,
- Задержка физического развития,
- Кальцификация надпочечников,
- Лизосомная кислая липаза,
- Микровезикулярный стеатоз,
- Себелипаза альфа,
- Синдром мальабсорбции,
- Синдром цитолиза,
- Фиброз печени,
- Цирроз печени.

Список сокращений

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АпоВ - аполипопротеин В

АСТ - аспаратаминотрансфераза

БНЭХ - болезнь накопления эфиров холестерина

ГМГ-КоА - гидроксиметилглутарил-коэнзим А

ДЛКЛ - дефицит лизосомной кислой липазы

ЛКЛ - лизосомная кислая липаза

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ФЗТ – ферментная заместительная терапия

Термины и определения

Ферментная заместительная терапия – лечение, заключающееся в пожизненном введении препарата (рекомбинантного энзима) пациентам с врожденным дефектом метаболизма.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) – хроническое прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит дефект гена LIPA, кодирующего лизосомную кислотную липазу (ЛКЛ), приводящее к накоплению сложных эфиров холестерина и триглицеридов в печени, селезенке, стенках кровеносных сосудов и других тканях.

1.2 Этиология и патогенез

ДЛКЛ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Пациенты с ДЛКЛ являются, как правило, либо гомозиготами, либо компаунд-гетерозиготами по мутациям гена LIPA, хотя у некоторых больных могут иметь место мутации, не выявляемые стандартными методами ДНК-анализа. К настоящему времени обнаружено более 40 мутаций, связанных с нарушением функции фермента. Наиболее тяжелые повреждения, такие как нонсенс-мутации, перестройки гена, мутации со сдвигом рамки считывания, как правило, выявляют при тяжелых формах заболевания.

ЛКЛ играет ключевую роль в метаболизме липидов, осуществляя гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах до свободного холестерина и жирных кислот. В условиях сниженной активности ЛКЛ или ее полного отсутствия, эфиры холестерина и триглицериды не метаболизируются и накапливаются в лизосомах, свободный холестерин и жирные кислоты в клетке не образуются. Возникший дефицит внутриклеточного свободного холестерина и жирных кислот приводит к активации ГМГ-КоА-редуктазы, синтезу эндогенного холестерина и триглицеридов, а также усилению эндоцитоза холестерина через рецепторы ЛПНП, обуславливая возникновение гиперхолестеринемии и дислипидемии.

Таким образом, накопление эфиров холестерина и триглицеридов в печени, селезенке и других органах сопровождается дислипидемией с повышенным уровнем общего холестерина в сыворотке крови, высоким уровнем холестерина ЛПНП, низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также возможным повышением уровня триглицеридов. [1,2,3,4,5,6].

1.3 Эпидемиология

Частота ДЛКЛ составляет 1:40000 – 1:300000. Исследования по изучению частоты встречаемости ДЛКЛ в России не проводились, ожидаемая частота 1:100000.

1.4 Кодирование по МКБ-10

E75.5 - Другие нарушения накопления липидов

1.5 Примеры диагнозов

- Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь Вольмана. Синдром мальабсорбции
- Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь накопления эфиров

холестерина. Стеатоз

- Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь накопления эфиров холестерина. Цирроз печени.

1.6 Классификация

Клинически данное заболевание может протекать в двух фенотипических формах:

- болезнь Вольмана - быстро развивающаяся форма ДЛКЛ с началом в младенческом возрасте;
- болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ) - характеризуется более медленным характером прогрессирования и манифестирует в более старших возрастных группах [2,3,4,5,6].

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на наличие:

- гепатомегалии или гепатоспленомегалии;
- задержки физического развития;
- слабости, повышенной утомляемости;
- диареи, болей в животе, стеатореи (при вовлеченности в патологический процесс кишечника);
- признаков желтухи, асциты, варикозного расширения вен пищевода (при развитии цирроза печени);
- семейного анамнеза [1,2,3,4,5,6].

2.2 Физикальное обследование

- При проведении клинического осмотра рекомендуется включать: измерение роста и массы тела, температуры тела; оценку состояния сердечно-сосудистой системы; выявление иктеричности кожи и склер, гепато- или гепатоспленомегалии [1,2,3,6].

Комментарии: *Клинические проявления дефицита лизосомной кислой липазы разнообразны, а возраст манифестации варьирует.*

Болезнь Вольмана – редкая быстро развивающаяся прогрессирующая форма ДЛКЛ, проявляющаяся с первых месяцев жизни ребенка, приводящая к развитию печеночной недостаточности и преждевременной смерти в возрасте до 1 года. Клиническая картина характеризуется:

- прогрессирующим увеличением паренхиматозных органов (печени и селезенки), гепатоспленомегалия;
- синдромом мальабсорбции, проявляющимся рвотой, диареей, гипотрофией и задержкой темпов физического развития;
- в ряде случаев развивается паралитическая кишечная непроходимость;
- отличительной чертой болезни Вольмана является массивное увеличение и кальцификация надпочечников с развитием недостаточности коры надпочечников;
- к неврологическим проявлениям болезни Вольмана относят: прогрессирующую задержку психомоторного развития, наличие положительного симптома Бабинского и других патологических рефлексов, клонусы стоп, опистотонус и др.

БНЭХ – характеризуется более медленным характером развития, отсутствием неврологической симптоматики (Табл.2). Ведущие симптомы: поражение печени и дислипидемия.

- прогрессирующее поражение печени, характеризуется наличием синдрома цитолиза, гепатомегалии с формированием фиброза и цирроза печени, с развитием печеночной недостаточности гепатоспленомегалия;
- дислипидемия - повышение в сыворотке крови уровня холестерина ЛПНП и триглицеридов при нормальном или низком уровне холестерина ЛПВП (гиперлипопротеинемия IIb типа) может приводить к ускоренному развитию атеросклероза [1,2,3,6].

2.3 Лабораторная диагностика

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови [1,2,3,4,6].

Комментарии: у большинства больных с ДЛКЛ обнаруживают повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию; увеличение концентрации ЛПНП, у многих больных снижено количество ЛПВП в крови. При анализе аполипопротеинограммы у большинства больных выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП - аполипопротеина В.

- Рекомендуется проведение биохимического исследования: определение активности лизосомной кислой липазы в лейкоцитах периферической крови, пятнах крови, высушенной на фильтровальной бумаге [1,2,3,4,6].

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови [1,2,3,4,6].

Комментарии: *Клинический анализ крови больных с ДЛКЛ может выявить анемию, тромбоцитопению.*

- Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования: выявление мутаций в гене *LIPA* (методом секвенирования) кодирующих и прилегающих интронных областей [6].

Комментарии: *Хотя большинство пораженных пациентов являются гомозиготами или компаунд-гетерозиготами в отношении мутаций гена *LIPA*, у некоторых пациентов могут иметь место интронные мутации, не выявляемые при проведении стандартного генетического скрининга. При этом патогенность некоторых выявленных редких и новых мутаций требует дополнительных доказательств.*

2.4 Инструментальная диагностика

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) и МРТ печени и селезенки [1,2,3,4,6].

Комментарии: *УЗИ и МРТ печени и селезенки позволяют выявить увеличение печени и реже селезенки, стеатоз печени; проведение количественной оценки жировой дистрофии печени (по МРТ) необходимо для последующего контроля эффективности ферментной заместительной терапии.*

- Рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии при наличии соответствующих жалоб или признаков портальной гипертензии [3,5,6].

2.4 Иная диагностика

Консультации специалистов пациентам с подозрением на ДЛКЛ рекомендуются по показаниям.

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

- Рекомендована консультация диетолога [1,2,3,4,5,6]

Комментарии: *необходима для подбора специализированной диеты.*

- Рекомендована консультация кардиолога [1,2,3,4,5,6].

Комментарии: показана для определения сердечно-сосудистого риска.

- Рекомендована консультация врача-генетика [1,2,3,4,5,6].

Комментарии: показана семьям, имеющим родственников с ДЛКЛ.

2.5. Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

- Семьям с больными детьми рекомендуется *медико-генетическое консультирование* с целью разъяснения генетического риска [1,2,3,4,5,6].

Комментарии: как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при ДЛКЛ для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. В семьях, где есть больной ребенок, существует возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики.

Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9-11-й неделе беременности и/или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 20-22-й неделе беременности.

2.6 Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз ДЛКЛ проводят со следующими патологиями:

- заболеваниями печени,
- нарушениями липидного обмена,
- другими редкими болезнями накопления.

У пациентов с гепатомегалией и повышением активности трансаминаз в сыворотке крови неверные диагнозы могут включать неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, криптогенный гепатит или цирроз печени.

На основании нарушения липидного профиля может быть поставлен неверный диагноз семейной гиперхолестеринемии, семейного дефекта АпоВ, и полигенной гиперхолестеринемии.

Среди редких болезней накопления дифференциальный диагноз может проводиться с тирозинемией I типа, галактоземией, болезнью Нимана-Пика (тип В), болезнью Гоше, болезнью Вильсона, дефектами β -окисления жирных кислот.

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

- Рекомендована пожизненная ферментная заместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной лизосомной кислой липазой пациентам всех возрастов [1,2,3,5,6].

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – В)

Комментарии: рекомбинантная кислая липаза (Себелипаза альфа) – препарат зарегистрирован в Европе, США (2015г.), в России регистрация ожидается в 2017г. Однако, для российских пациентов уже доступно патогенетическое лечение в рамках клинических исследований и гуманитарных программ. Проведенные исследования показали высокую эффективность и безопасность применения Себелипазы альфа при ДЛКЛ. Препарат назначается из расчета 1 мг/кг 1 раз в 2 недели внутривенно капельно при БНЭХ[10]; при болезни Вольмана доза препарата может составлять 3 мг/кг и препарат в некоторых случаях вводится еженедельно.

ФЗТ применяется с целью улучшения метаболизма липидов и уменьшения накопления эфиров холестерина и триглицеридов у пациентов всех возрастов при дефиците лизосомной кислой липазы.

ФЗТ назначают при подтверждении диагноза дефицита лизосомной кислой липазы и наличии хотя бы одного симптома заболевания.

ФЗТ обеспечивает устойчивое улучшение состояния пациентов с БНЭХ: нормализует уровни трансаминаз, объем печени и селезенки, объем жира в печени, улучшает прогноз в отношении выживаемости.

При обследовании sibлингов (братьев и сестер пробанда) могут быть выявлены дети с ДЛКЛ, не имеющие клинических проявлений. Такие пациенты нуждаются в наблюдении, начинать их лечение необходимо при появлении первых симптомов болезни.

- При отсутствии патогенетической терапии проводится симптоматическая терапия, а также лечение, направленное на профилактику цирроза печени.

Комментарии: для коррекции липидного профиля и снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний возможно применение специализированной диеты и статинов, однако у детей применение последних ограничено. У большинства пациентов с болезнью Вольмана проводится симптоматическая терапия, направленная на конкретные осложнения и включающая специализированную диету, парентеральное питание, антибиотики, кортикостероиды.

3.2 Хирургическое лечение

Не требуется

3.3. Иное лечение

Консультации специалистов проводятся пациентам с ДЛКЛ по показаниям.

- При нарушении всасывания и задержке развития рекомендована консультация диетолога с подбором парентерального питания.

4. Реабилитация

Не требуется

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактики не существует.

Оказание медицинской помощи детям с ДЛКЛ осуществляется на основании порядка оказания медицинской помощи детям (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи").

Пациенты с болезнью Вольмана, учитывая тяжесть течения заболевания, нуждаются в круглосуточном наблюдении в специализированных центрах с участием многопрофильных специалистов, при ухудшении состояния возможен перевод в реанимационное отделение.

Пациенты с БНЭХ наблюдаются по месту жительства в амбулаторно-поликлинических условиях врачами педиатрами, гастроэнтерологами до достижения 18 лет.

Введение ФЗТ проводится 1 раз в 2 недели внутривенно капельно в условиях круглосуточного или дневного стационара под контролем клинического и биохимического анализов крови. Коррекция дозы препарата проводится при снижении или увеличении массы тела ребенка из расчета 1 мг/кг.

До достижения клинико-лабораторной ремиссии все пациенты с БНЭХ должны проходить контрольное обследование с целью оценки эффективности проведения ФЗТ в круглосуточном или дневном стационаре 2 раза в год.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома

6.1 Исходы и прогноз

Прогноз при БНЭХ зависит от возраста манифестации заболевания и выраженности клинических проявлений. Своевременная диагностика и назначение патогенетической терапии

на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БНЭХ, предотвращая развитие цирроза печени.

При болезни Вольмана без проведения ФЗТ прогноз неблагоприятный (летальный исход на 1 году жизни).

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 2 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно / в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 3 - Критерии качества оказания медицинской помощи

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнено биохимическое исследование активности лизосомной кислой липазы в лейкоцитах периферической крови, пятнах крови, высушенной на фильтровальной бумаге	C	1
2.	Выполнен биохимический общетерапевтический анализ крови	C	1
3.	Выполнена ФЗТ ребенку с подтвержденным диагнозом ДЛКЛ и наличием хотя бы одного симптома заболевания	B	1

Список литературы

1. 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;58:1230—43.
2. Fouchier SW, Defesche JC. Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. *Curr Opin Lipidol* 2013;24:332—8.
3. Hulkova H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology* 2012;60:1107e13.
4. Grabowski GA, Charnas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: Scriver Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, editors. *Metabolic and molecular bases of inherited disease – OMMBID*. New York: McGraw-Hill; 2012
5. 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 Lalistat 2. *Clin Chim Acta* 2012;413:1207e10.
6. Quinn AG, Burton B, Deegan P, Di Rocco M, Enns GM, Guardamagna O, et al. Sustained elevations in LDL cholesterol and serum transaminases from early childhood are common in lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab* 2014;111:S89
7. Ambler GK, Hoare M, Brais R, Shaw A, Butler A, Flynn P, et al. Orthotopic liver transplantation in an adult with cholesterol ester storage disease. *JIMD Rep* 2013;8:41-6.
8. Abello F, Guardamagna O, Baracco V, Bonardi R. The treatment of colesteryl storage disease (CESD) by ezetimibe monotherapy. *Atheroscler Suppl* 2010;11:28.
9. Xu M, Liu K, Swaroop M, Porter FD, Sidhu R, Firnkens S, et al. 5-Tocopherol reduces lipid accumulation in Niemann-Pick type C1 and Wolman cholesterol storage disorders. *J Biol Chem* 2012;287:39349-60
10. Barton BK, Balwani M, Feillet F. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med*. 2015; 373 (11): 1010-1020.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Баранов А.А., акад. РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.

Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН, профессор, д.м.н., заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России.

Куцев С.И., чл.-корр. РАН, проф., д.м.н., член правления Российского общества медицинских генетиков

Гундобина О.С., к.м.н., член Союза педиатров России

Михайлова С.В., д.м.н., член Российского общества медицинских генетиков

Захарова Е.Ю., д.м.н., член Российского общества медицинских генетиков

Вишнева Е.А., к.м.н., член Союза педиатров России

Савостьянов К.В., к.б.н., член Союза педиатров России

Степанян М.Ю. член Союза педиатров России

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-педиатры, врачи гастроэнтерологи;
2. Детские гематологи;
3. Детские хирурги;
4. Врачи общей практики (семейные врачи);
5. Студенты медицинских ВУЗов;
6. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (A-C) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица П1. - Схема для оценки уровня рекомендаций

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
---	---------------------------------	---	--------------------------------------

<p>1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</p>	<p>Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.</p>	<p>Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений</p>
<p>1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p>	<p>Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев</p>
<p>1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p>	<p>Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.</p>	<p>Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества</p>
<p>2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</p>	<p>Польза сопоставима с возможными рисками и затратами</p>	<p>Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.</p>	<p>Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений.</p>
<p>2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность.</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p>	<p>Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором.</p>

2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями.	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени.
---	--	---	---

*В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное - соответствует уровню доказательности

Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

Приложение А3. Связанные документы

Порядки оказания медицинской помощи: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"

Стандарты оказания медицинской помощи: Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1200н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при других нарушениях накопления липидов (болезни Гоше)" (Зарегистрировано в Минюсте России 07.03.2013 N 27549)

Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента с ДЛКЛ



Приложение В. Информация для пациентов

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) – это наследственное заболевание. Для людей с ДЛКЛ характерен недостаточный уровень активности фермента, называемого кислая липаза. Ферменты – это вещества, которые помимо других функций, помогают организму разрушать неполноценные клетки. В результате врожденной ферментной недостаточности при ДЛКЛ в печени, селезенке, стенках кровеносных сосудов и других тканях накапливаются сложные эфиры холестерина и триглицериды.

ДЛКЛ поражает лиц как мужского, так и женского пола. Оба родителя являются носителями дефектных генов и передают их своему ребенку. Описано более 40 различных мутаций, приводящих к дефекту фермента, и которые связаны с широким разнообразием клинических симптомов ДЛКЛ.

Прогноз ДЛКЛ зависит от выраженности клинических проявлений.

Ферментная заместительная терапия (ФЗТ) является единственным эффективным методом лечения ДЛКЛ.

Назначение патогенетической ФЗТ на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с ДЛКЛ, предотвращая их инвалидизацию.

Приложение Г1. Клиническая картина ДЛКЛ. Сравнение проявлений болезни Вольмана и болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ).

Проявление	Болезнь Вольмана	БНЭХ
Возраст начала / диагностики	1–3 месяца	Детский – взрослый возраст
Возраст на момент летального исхода (без лечения)	до 1 года	Вариабельный
Гепатомегалия	+	+
Фиброз / цирроз печени	+/-	+/ \pm
Спленомегалия	+	\pm
Кальцификация надпочечников	+	-
Синдром мальабсорбции	+	\pm
Кахексия	+	-
Неврологические проявления	+	-

