

существенно повысить качество жизни пациентов и замедлить прогрессирование тяжелых неврологических и мышечных нарушений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Genetic spectrum in a cohort of patients with distal hereditary motor neuropathy / C. Wu, H. Xiang, R. Chen [et al.] – Text: direct // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2022. – Vol. 9, No. 5. – P. 633–643.
2. WARP: A Unique Extracellular Matrix Component of Cartilage, Muscle, and Endothelial Cell Basement Membranes / Fitzgerald J. – Text: direct // *Anatomical Record (Hoboken)*. – 2020. – Vol. 303, No. 6. – P. 1619–1623
3. Autosomal recessive VWA1-related disorder: comprehensive analysis of phenotypic variability and genetic mutations / Nagy S., Pagnamenta A. T., Cali E., [et al.] – Text: direct // *Brain Communications*. – 2024. – Vol. 6, №6., art. fcae377.
4. An ancestral 10–bp repeat expansion in VWA1 causes recessive hereditary motor neuropathy / A.T. Pagnamenta, R. Kaiyrzhanov, Y. Zou [et al.] – Text: direct // *Brain*. 2021. Vol. 144, №2. P. 584–600
5. Современные клиногенетические представления об аутосомнорецессивных наследственных периферических нейропатиях / А. Ф. Муртазина, О. А. Щагина, С. С. Никитин [и др.] – Текст: электронный // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2019. – Т. 13, № 1. – С. 55– 69.

Сведения об авторах

А.О. Панова* – студент

С.Д. Емельянова – студент

О.В. Овсова – кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

A.O. Panova* – Student

S.D. Emelyanova – Student

O.V. Ovsova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

***Авторы, ответственные за переписку (Corresponding author):**

a.o.panova@yandex.ru, ovsovaolga@gmail.com

УДК 616.831– 005

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ДЕФИЦИТА ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕБЮТОМ ИНСУЛЬТА И ТРАНЗИТОРНЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ АТАК В НЕТИПИЧНОМ ВОЗРАСТЕ

Плашкина Варвара Олеговна¹, Городничева Анна Вадимовна¹, Гусев Вадим Венальевич¹, Львова Ольга Александровна^{1,2,3}

¹Кафедра неврологии и нейрохирургии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²Неврологическое отделение

ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»

³Неврологическое отделение

ГАУЗ СО Детская городская больница №9

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Дислипидемии являются значимым фактором риска острых сердечно–сосудистых заболеваний, в числе которых транзиторные ишемические атаки (ТИА) и инсульты. Нарушения липидного обмена могут быть следствием наличия редкого орфанного заболевания – дефицита лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ). **Цель исследования** – провести оценку встречаемости дислипидемий как фактора риска ДЛКЛ в группе пациентов с тромботическими событиями в нетипичном возрасте. **Материал и методы.** Проведен анализ липидного спектра трех категорий больных: перенесшие ишемический инсульт пациенты от 18 до 45 лет; дети, перенесшие ишемический инсульт; дети после эпизода ТИА. **Результаты.** Частота регистрации гиперлипидемии и дислипопротеинемий у пациентов с дебютом инсульта и ТИА в нетипичном возрасте достигает 37,8%. Комбинации отклонений липидных фракций чаще выявляются у молодых взрослых с ишемическим инсультом. **Выводы.** Отклонения фракций липидного спектра выявляются нередко у пациентов с дебютом инсульта и ТИА в нетипичном возрасте и могут быть расценены как подходящие для проведения второго этапа целевого скрининга для исключения дефицита лизосомной кислой липазы.

Ключевые слова: транзиторные ишемические атаки, инсульт, молодые взрослые, дети, дислипидемии

LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY IN PATIENTS WITH STROKE ONSET AND TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS ONSET IN CHILDREN AND YOUNG AGE: THE RESULTS OF FIRST STEP SCREENING FOR RISK FACTORS

Plashkina Varvara Olegovna¹, Gorodnicheva Anna Vadimovna¹, Gusev Vadim Venalievich¹, Lvova Olga Alexandrovna^{1,2,3}

¹Department of Neurology and Neurosurgery

Ural State Medical University

²Regional Children's Clinical Hospital

³ City Clinical Children's Clinical Hospital №9

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Dyslipidemia is a significant risk factor for acute cardiovascular diseases, including transient ischemic attacks (TIA) and strokes. Lipid metabolism disorders may be a consequence of the presence of a rare orphan disease – lysosomal acid lipase deficiency (DLKL). **The aim of the study** is to evaluate the occurrence of dyslipidemia as a risk factor for DLKL in a group of patients with thrombotic events at an atypical age. **Material and methods.** The analysis of the lipid spectrum of three categories of patients was carried out: ischemic stroke patients aged 18 to 45 years; children who have suffered an ischemic stroke; children after a TIA episode. **Results.** The incidence of hyperlipidemia and dyslipoproteinemia in patients with stroke and TIA onset at an atypical age reaches 37.8%. Combinations of lipid fraction abnormalities are more often detected in young adults with ischemic stroke. **Conclusions.** Deviations in the fractions of the lipid spectrum are often detected in patients with the onset of stroke and TIA at an atypical age and can be considered suitable for the second stage of targeted screening to exclude lysosomal acid lipase deficiency.

Keywords: transient ischemic attacks, stroke, young adults, children, dyslipidemia

ВВЕДЕНИЕ

Орфанные заболевания – это редкие заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев на 100 тыс. населения (в разных странах определение частоты встречаемости варьирует). Каждый пациент с орфанным заболеванием проделывает так называемую “диагностическую одиссею” длиной в несколько лет в несколько (порой десятков) диагнозов, прежде чем верный диагноз будет установлен, и назначено лечение.

Первый этап при верификации орфанного заболевания – это клиническая диагностика, когда заподозрить наличие редкого диагноза должен врач амбулаторной практики или в стационаре, ориентируясь на так называемые “красные флаги”. Следующим этапом проводится лабораторная диагностика для подтверждения диагноза.

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) – прогрессирующее наследственное заболевание, в основе которого лежит дефект гена LIPA, кодирующего фермент лизосомную кислотную липазу, приводящий к накоплению эфиров холестерина и триглицеридов в органах и тканях [1]. Клинические проявления ДЛКЛ разнообразны и зависят от возраста дебюта, но как правило сочетают классические признаки болезней накопления: мальабсорбцию, гепато–/спленомегалию, анемию и тромбоцитопатию и синдром цитолиза [2, 3, 4, 5]. Ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки при ДЛКЛ могут иметь дебют в нетипичном возрасте. Известно, что мутации в гене LIPA приводят к лизосомальному накоплению эфиров и триглицерида с первых месяцев жизни, что в более позднем возрасте может проявляться как системные дислиппротеинемии, ускоренное формирование атеросклеротических проявлений и привести к дебюту ишемического инсульта или транзиторных ишемических атак [1, 3].

Цель исследования – провести оценку встречаемости дислипидемий как фактора риска ДЛКЛ в группе пациентов с тромботическими событиями в нетипичном возрасте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведена оценка состояния липидного обмена как фактора риска ДЛКЛ в трех группах пациентов.

Группа 1: взрослые пациенты молодого возраста, перенесшие ишемический инсульт (ИИ), n=209. Группа была сформирована из пациентов, поступивших в неотложном порядке в неврологические отделения в ГАУЗ СО ЦГКБ № 23 и ГАУЗ СО СОКБ № 1 г. Екатеринбург, 2012– 2020 г.г.

Ведущими критериями включения в исследование для группы 1 стали: молодой возраст (от 18 до 44 лет включительно); подтвержденный по клиническим данным, результатам компьютерной томографии (КТ) и/или магнитно резонансной томографии (МРТ) головного мозга диагноз «ишемический инсульт» («Инфаркт мозга», I63.0–I64.9 по МКБ–10); наличие

информированного согласия пациентов или их законных представителей и (или) консилиума в случае невозможности выразить своё согласие.

Критерии невключения в основную группу: проведение дифференциальной диагностики ИИ / кровоизлияние или ИИ / другое острое поражение ЦНС; подтверждённая внутричерепная гематома или субарахноидальное кровоизлияние; возраст дебюта ИИ старше 44 лет.

Группа 2: дети, перенесшие ишемический инсульт (ИИ), n=130. Включение пациентов в исследование проводилось последовательно в период с 2010 по 2020 гг. на базах ГАУЗ СО “Областная детская клиническая больница” (ОДКБ) и ГАУЗ СО “Детская городская клиническая больница №9” (ДГКБ №9) г. Екатеринбурга.

Критерии включения в группу 2 были следующие: клинически подтвержденный диагноз «Ишемический инсульт» (МКБ– 10: «Инфаркт мозга», I63.0– I64.9); манифестация симптомов в возрасте 0– 18 лет; подтверждение диагноза ИИ методом КТ и/или МРТ головного мозга в остром периоде; подписанное информированное согласие родителей и/или законных представителей ребенка.

Критерии невключения были приняты следующие: дети на этапе дифференциальной диагностики острых нарушений мозгового кровообращения; наличие признаков иных нарушений мозгового кровообращения (геморрагический инсульт, церебральный венозный тромбоз и т.д.).

Группа 3: подростки, перенесшие транзиторную ишемическую атаку (ТИА), n=142, последовательно включенных на базе неврологических отделений ДГКБ №9 и ОДКБ в период с 2016 по 2023 г.г.

Критерии включения в группу 3: возраст от 10 до 17 лет; диагноз транзиторной ишемической атаки (G45.0– 45.9 по МКБ– 10), подтвержденный отсутствием очагового поражения вещества мозга по данным МРТ; наличие информированного согласия родителей или их законных представителей. Критерии исключения: дети на этапе дифференциальной диагностики острых нарушений мозгового кровообращения; симметричные перивентрикулярные ишемические очаги, лейкомаляции и пери–, интравентрикулярные кисты как морфологический субстрат последствий перинатального поражения ЦНС; возраст дебюта инсульта старше 18 лет.

Оценка состояния липидного спектра проводилась в остром периоде болезни (при госпитализации в стационар) по данным медицинской документации (истории болезни форма № 003у и 008у). В анализ были взяты следующие параметры: повышение ТГ – триглицериды (ммоль/л), повышение ХС – холестерин (ммоль/л), снижение ЛПВП – липопротеиды высокой плотности (ммоль/л), повышение ЛПНП – липопротеиды низкой плотности (ммоль/л). Отклонения в результат исследований (повышение/снижение) оценивали при сравнении с локальными внутрибольничными референтными значениями.

Для анализа полученных данных использовались методы описательной статистики. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel профессиональный плюс 2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы оценили варианты отклонений по фракциям липидного спектра в каждой группе: по отдельности, в сочетании между собой в паре, в тройке и все фракции (Таблица 1, 2, 3).

Таблица 1.

Частота встречаемости отклонений в липидном профиле у молодых взрослых с ишемическим инсультом (n=209)

Фракции	Всего доступно данных (n)	Повышен/Понижен (n)	Процент (%)
ХС	209	повышен, 57	27,3%
ТГ	193	повышен, 47	24,4%

ЛПНП	197	повышен, 25	12,7%
ЛПВП	198	понижен, 60	30,3%
ХС+ТГ	193	повышен + повышен, 29	15,0%
ХС+ЛПНП	197	повышен + повышен, 21	10,7%
ХС+ЛПВП	198	повышен + понижен, 12	6,0%
ТГ+ЛПНП	193	повышен + повышен, 16	8,3%
ТГ+ЛПВП	193	повышен + понижен, 16	8,3%
ЛПНП+ЛПВП	197	повышен + понижен, 9	4,6%
ХС+ТГ+ЛПНП	193	повышен + повышен + повышен, 15	7,8%
ХС+ТГ+ЛПВП	193	повышен + повышен + понижен, 8	4,1%
ХС+ЛПНП+ЛПВП	197	повышен + повышен + понижен, 6	3,0%
ТГ+ЛПНП+ЛПВП	193	повышен + повышен + понижен, 7	3,6%
ХС+ТГ+ЛПНП+ЛПВП	193	повышен + повышен + повышен + понижен, 6	3,3%

Примечание: ТГ – триглицериды (ммоль/л), ХС – холестерин (ммоль/л), ЛПВП – липопротеиды высокой плотности (ммоль/л), ЛПНП – липопротеиды низкой плотности (ммоль/л).

Таблица 2.

Частота встречаемости отклонений в липидном профиле у детей с ишемическим инсультом (n=130)

Фракции	Всего доступно данных (n)	Повышен/Понижен (n)	Процент (%)
ХС	130	повышен, 31	23,8%
ТГ	81	повышен, 20	24,7%
ЛПНП	82	повышен, 17	20,7%
ЛПВП	82	понижен, 31	37,8%
ХС+ТГ	81	повышен + повышен, 5	6,2%
ХС+ЛПНП	82	повышен + повышен, 8	9,8%
ХС+ЛПВП	82	повышен + понижен, 1	1,2%
ТГ+ЛПНП	81	повышен + повышен, 6	7,4%
ТГ+ЛПВП	81	повышен + понижен, 7	8,6%
ЛПНП+ЛПВП	82	повышен + понижен, 3	3,7%
ХС+ТГ+ЛПНП	81	повышен + повышен + повышен, 2	2,5%
ХС+ТГ+ЛПВП	81	повышен + повышен + понижен, 1	1,2%
ХС+ЛПНП+ЛПВП	82	повышен + повышен + понижен, 1	1,2%

ТГ+ЛПНП+ЛПВП	81	повышен + повышен + понижен, 2	2,5%
ХС+ТГ+ЛПНП+ЛПВП	81	повышен + повышен + повышен + понижен, 1	1,2%

Примечание: ТГ – триглицериды (ммоль/л), ХС – холестерин (ммоль/л), ЛПВП – липопротеиды высокой плотности (ммоль/л), ЛПНП – липопротеиды низкой плотности (ммоль/л).

Таблица 3.

Частота встречаемости отклонений в липидном профиле у детей с транзиторными ишемическими атаками (n=149)

Фракции	Всего доступно данных (n)	Повышен/Понижен (n)	Процент (%)
ХС	144	повышен, 15	10,4%
ТГ	136	повышен, 8	5,9%
ЛПНП	124	повышен, 27	21,8%
ЛПВП	135	понижен, 22	16,3%
ХС+ТГ	136	повышен + повышен, 1	0,7%
ХС+ЛПНП	124	повышен + повышен, 11	8,9%
ХС+ЛПВП	135	повышен + понижен, 2	1,5%
ТГ+ЛПНП	124	повышен + повышен, 3	2,4%
ТГ+ЛПВП	135	повышен + понижен, 3	2,2%
ЛПНП+ЛПВП	124	повышен + понижен, 4	3,2%
ХС+ТГ+ЛПНП	124	повышен + повышен + повышен, 1	0,8%
ХС+ТГ+ЛПВП	135	повышен + повышен + понижен, 1	0,7%
ХС+ЛПНП+ЛПВП	124	повышен + повышен + понижен, 1	0,8%
ТГ+ЛПНП+ЛПВП	124	повышен + повышен + понижен, 1	0,8%
ХС+ТГ+ЛПНП+ЛПВП	124	повышен + повышен + повышен + понижен, 1	0,8%

Примечание: ТГ – триглицериды (ммоль/л), ХС – холестерин (ммоль/л), ЛПВП – липопротеиды высокой плотности (ммоль/л), ЛПНП – липопротеиды низкой плотности (ммоль/л).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушение липидного спектра традиционно считают более характерными для пожилого возраста, однако, во всех исследуемых когортах такие нарушения были найдены.

Во всех группах пациентов наблюдается существенное нарушение липидного обмена, в основном за счет, как правило снижения ЛПВП: в 1ой группе практически у каждого третьего – 27,3% (n=60), во 2ой группе – у каждого пятого, 20,7% (n=31). В группе 3 превалировало повышение уровня ЛПНП (n=27, 21,8%). Нами показано, что сочетание как минимум двух отклонений по фракциям липидного спектра встречались с в среднем у каждого десятого пациента во всех группах, наиболее частая комбинация была повышенный ХС и повышенный ЛПНП (1 группа – n=21, 10,7%; 2 группа – n=8, 9,8%; 3 группа – n=11, 8,9%). Сочетание трех и четырех отклонений в референтных значениях липидного спектра встречалась редко во всех трех группах, однако стоит отметить, что у взрослых пациентов с инсультом чаще, чем у детей.

По результатам обработки данных сложилось впечатление, что частота регистрации сочетания дислипидемий с возрастом нарастает. Наличие у значительного числа молодых пациентов признаков гиперлипидемии и дислипопротеинемий может свидетельствовать о том, что патология липидного обмена является одним из факторов риска ишемического инсульта в этом возрасте.

Известно, что присутствие хотя бы одного отклонения от референтных значений при оценке липидных фракций может стать отправной точкой для поиска ДЛКЛ [1– 5]. Однако стоит учитывать, что дислипидемии могут дебютировать в молодом и детском возрасте не только по причине ДЛКЛ, но и вследствие других наследственных дислипидемий, а также с возрастом нарастает значимость модифицируемых факторов (питание, вес и т.д.)

ВЫВОДЫ

1. Частота регистрации гиперлипидемии и дислипопротеинемий (хотя бы по одной фракции) у пациентов с дебютом инсульта и ТИА в нетипичном возрасте достигает 37,8%.

2. Комбинации отклонений липидных фракций у изучаемой популяции нередки, чаще выявляются у молодых взрослых (чем в детском возрасте), чаще при диагностированном инсульте (чем при ТИА).

3. Гиперлипидемии и дислипопротеинемии при дебюте инсульта или ТИА в нетипичном возрасте и могут иметь вариабельную этиологию, в том числе дефицитом лизосомной кислой липазы.

4. Пациенты с выявленными гиперлипидемиями и дислипопротеинемиями нуждаются в проведении второго этапа целевого скрининга для исключения дефицита лизосомной кислой липазы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Клинические рекомендации “Другие нарушения накопления липидов (Дефицит лизосомной кислой липазы)”. – 2023. – 3 с. – URL: https://isuria.ru/_id/12/1298_kr23E75p5MZ.pdf (дата обращения: 16.11.2024). – Текст: электронный
2. Дефицит лизосомной кислой липазы; болезнь Вольмана/болезнь накопления эфиров холестерина. Энциклопедия заболеваний. Всероссийское общество орфанных заболеваний. – URL: <https://rare-diseases.ru/rare-diseases/encyclopediadiseases/934-defitsit-lizosomnoj-kisloy-lipazy-bolezn-volmana-bolezn-nakopleniya-efirov-kholesterina?ysclid=m8fqsp66yv138169857> (дата обращения 10.03.2025). – Текст: электронный
3. Вопросы своевременной диагностики дефицита лизосомной кислой липазы у детей и молодых взрослых с нарушениями липидного профиля / М.В. Ежов, Е.Ю. Захарова, А.А. Авраменко [и др.] – Текст : электронный // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т.4. – №3. – С. 269– 270. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-svoevremennoy-diagnostiki-defitsita-lizosomnoj-kisloy-lipazy-u-detey-i-molodyh-vzroslykh-s-narusheniyami-lipidnogo-profilya/viewer> (дата обращения 15.01.2025)
4. Дефицит лизосомной кислой липазы: анализ применения ферментной заместительной терапии / Н.А. Полянская, А.А. Горбунова, Е.Б. Павлинова [и др.] – Текст : электронный // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т.5.– №3. – С. 271– 275. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/defitsit-lizosomnoj-kisloy-lipazy-analiz-primeneniya-fermentnoy-zamestitelnoy-terapii/viewer> (дата обращения 21.01.2025)
5. Дефицит лизосомной кислой липазы – недооцененная причина гиперхолестеринемии у детей / И.И. Пшеничникова, И.Н. Захарова, Е.В. Скоробогатова [и др.] – Текст: электронный // Медицинский совет. – 2022. – Т.16. – №1. С. 250– 255. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/defitsit-lizosomnoj-kisloy-lipazy-nedootsenennaya-prichina-giperholesterinemii-u-detey/viewer> (дата обращения 23.01.2023)

Сведения об авторах

В.О. Плашкина – студент

А.В. Городничева* – аспирант

В.В. Гусев – доктор медицинских наук, доцент

О.А. Львова – доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник

Information about the authors

V. O. Plashkina – Student

A.V. Gorodnicheva* – Postgraduate student

V.V. Gusev – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor

O.A. Lvova – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Senior Researcher

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

plashkina20_0@mail.ru