

Клинический полиморфизм болезней накопления: дифференциально-диагностический алгоритм

Н.Н. Мартынович^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6250-750X>, mn-07@bk.ru

А.Н. Колчина³, <https://orcid.org/0000-0001-9290-3060>, kolchina.a@mail.ru

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

² Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 62

³ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1

Резюме

В статье представлен обзор современного состояния вопроса о лизосомных болезнях накопления (ЛБН), группе редких генетических заболеваний, характеризующихся аномальным накоплением продуктов деградации макромолекул в клеточных органеллах. Клинические проявления ЛБН сильно варьируются в зависимости от типа заболевания и могут включать поражение печени, нервной системы и других органов. Для наилучшей демонстрации особенностей клинического течения и механизмов поражения печени при различных ЛБН в работе рассмотрены отдельные нозологии, такие как болезнь Гоше, болезнь Ниманна – Пика, дефицит лизосомной кислой липазы, ганглиозидозы и мукополисахаридозы, имеющие существенные различия в патогенезе и клиническом течении. Описаны диагностические критерии, такие как измерение активности ферментов и обнаружение патологических генотипов, а также специализированные биомаркеры, используемые для подтверждения диагноза. Диагностика ЛБН основывается на измерении активности ферментов или концентрации метаболитов в биологических образцах. Для подтверждения диагноза «ЛБН» используется молекулярно-генетическое тестирование. В данном обзоре авторами рассматриваются терапевтические стратегии, включая ферментозаместительную терапию (ФЗТ), субстратредукционную терапию и трансплантацию печени при наличии тяжелых форм поражения органа. Подчеркнута важность раннего выявления и назначения терапии для предотвращения необратимых изменений в печени и других органах. Также отмечены перспективы применения генотерапии, продемонстрировавшие положительный опыт в экспериментальных условиях, открывающие путь к новым методам лечения, способствующие восстановлению нормальной функции ферментов и профилактике прогрессирования заболевания. Представленные материалы обеспечивают комплексное понимание вопросов диагностики и лечения ЛБН, что важно для практикующих врачей и исследователей, занимающихся вопросами орфанных заболеваний.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления, болезнь Гоше, мукополисахаридозы, дефицит лизосомальной кислой липазы, болезнь Ниманна – Пика, ганглиозидоз, болезнь Сандхоффа, болезнь Тея – Сакса, β -глюкоцереброзидаза, кислая сфингомиелиназа, хитотриозаза, гепатоспленомегалия, трансплантация печени, генная терапия, ферментозаместительная терапия

Для цитирования: Мартынович ММ, Колчина АН. Клинический полиморфизм болезней накопления: дифференциально-диагностический алгоритм. *Медицинский совет*. 2025;19(11):228–236. <https://doi.org/10.21518/ms2025-217>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical polymorphism of storage diseases: A differential diagnostic algorithm

Natalya N. Martynovich^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6250-750X>, mn-07@bk.ru

Anastasia N. Kolchina³, <https://orcid.org/0000-0001-9290-3060>, kolchina.a@mail.ru

¹ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

² Scientific Research Clinical Institute of Childhood; 62, B. Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia

³ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Abstract

The article presents an overview of the current understanding of lysosomal storage diseases (LSD) – a group of rare genetic disorders characterized by abnormal accumulation of macromolecular degradation products within cell organelles. The clinical manifestations of LSD vary significantly depending on the type of disorder and may include liver damage, neurological symptoms, and involvement of other organs. To illustrate the unique features of clinical course and mechanisms of liver injury associated with different types of LSD, individual nosologies have been reviewed, including Gaucher's disease, Niemann-Pick disease, lysosomal acid lipase deficiency, gangliosidoses, and mucopolysaccharidoses, all of which show substantial differences in their pathogenesis and clinical presentations. Diagnostic criteria were described, focusing on measurements

of enzyme activities and identification of pathogenic genotypes, alongside specialized biomarkers utilized for confirming diagnoses. Diagnosis of LSDs relies on assessing enzyme activity or metabolite concentrations in biological samples, while molecular-genetic testing is employed to verify the diagnosis. In this review, various therapeutic strategies are discussed, encompassing enzyme replacement therapy (ERT), substrate reduction therapy, and liver transplantation when severe organ involvement occurs. Early detection and prompt initiation of treatment are emphasized as crucial steps to prevent irreversible organ damage. Additionally, the prospects of applying gene therapy, which has shown positive outcomes in experimental studies, are highlighted. This approach opens up new possibilities for innovative treatments aimed at restoring normal enzyme function and preventing disease progression. The presented data offer a comprehensive insight into the issues surrounding the diagnosis and management of LSDs, which is important for both clinicians and researchers engaged in the study of rare diseases.

Keywords: lysosomal storage diseases, gaucher disease, mucopolysaccharidoses, lysosomal acid lipase deficiency, niemann-pick disease, gangliosidosis, sandhoff disease, tay-sachs disease, beta-glucocerebrosidase, acid sphingomyelinase, chitotriosidase, hepatosplenomegaly, liver transplantation, gene therapy, enzyme replacement therapy

For citation: Martynovich NN, Kolchina AN. Clinical polymorphism of storage diseases: A differential diagnostic algorithm. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(11):228–236. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-217>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лизосомные болезни накопления (ЛБН) – это группа генетических заболеваний, возникающих в результате дефекта гидролитического фермента, активаторного белка, транспортного белка или фермента, необходимого для правильной обработки других лизосомальных белков, что приводит к накоплению продуктов деградации макромолекул и различным расстройствам со стороны органов и систем [1]. В настоящее время науке известно более 50 различных генов, в которых могут происходить мутации, приводящие к развитию ЛБН.

Клинические проявления разнообразны не только в зависимости от типа ЛБН, но и внутри каждой группы заболеваний. Это связано с широким спектром мутаций, приводящих к полной или частичной блокировке ферментов. В связи с этим для части ЛБН характерны чисто неврологические проявления (например, болезнь Гоше 1-го типа), другие же протекают с широким спектром неврологических симптомов и поражением внутренних органов или без них [2]. Дебют проявлений может варьироваться при этом от новорожденности до взрослого возраста. Помимо этого, у пациентов могут быть диагностированы низкий рост, огрубение черт лица, ограничение подвижности мелких и крупных суставов, периферическая невропатия и/или атаксия [3, 4].

В целом ЛБН можно описать как подгруппу врожденных ошибок метаболизма, которые в первую очередь являются результатом дефицита/дефекта одного или нескольких лизосомальных ферментов, участвующих в деградации макромолекул. Однако при некоторых ЛБН точная функция мутировавшего белка еще не определена [5, 6].

Несмотря на то что частота встречаемости каждой нозологической единицы ЛБН невелика, как группа эти заболевания выявляются примерно у 1 из 5000–8000 новорожденных во всем мире, что является достаточно частым [7].

Печень является одним из наиболее важных органов в организме человека, выполняющим множество

функций, включая метаболизм, хранение питательных веществ и детоксикацию. Поражение печени при ЛБН может проявляться в виде различных симптомов и признаков, таких как увеличение размеров печени, нарушение функций печени и накопление нерасщепленных веществ в клетках печени. Это может привести к развитию печеночной недостаточности, цирроза печени и других серьезных осложнений [8].

Специфическая диагностика ЛБН основывается на измерении активности фермента или концентрации метаболита в образцах различных тканей. Ранняя диагностика имеет решающее значение для своевременной терапии и лучшего прогноза [9].

Все ЛБН можно подразделить в зависимости от вовлеченного соединения или пути следующим образом [10]:

- Мукополисахаридозы (например, синдром Гурлер).
- Сфинголипидозы (например, ганглиозидоз GM1, болезнь Тея – Сакса, Фабри, Гоше, Ниманна – Пика, Краббе, метакроматическая лейкодистрофия, множественная сульфатазная недостаточность).
- Гликопротеинозы (например, маннозидоз, сиалидоз).
- Нарушения транспорта лизосомальных ферментов (например, муколипидозы).
- Нарушения транспорта лизосомальных мембран (например, болезнь накопления сиаловой кислоты, цистиноз).
- Другие (например, дефицит лизосомальной кислой липазы).

Диагностический поиск ЛБН в первую очередь включает в себя поиск клинически значимых симптомов. Обследование на ЛБН необходимо всем пациентам с задержкой физического и нервно-психического развития, потерей ранее приобретенных навыков, атаксией, судорогами, гипотонией, тугоподвижностью суставов и гепатоспленомегалией, в особенности при отсутствии явных причин, повлекших развитие данной симптоматики [11].

Также необходимо отметить прогрессирующий характер развития заболевания. Хотя многие признаки не являются специфическими и могут быть результатом генетических или экологических факторов, следует провести диагностическое тестирование [12].

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЛИЗОСОМНЫХ БОЛЕЗНЯХ НАКОПЛЕНИЯ

Большинство наследственных метаболических заболеваний характеризуются поражением клеток печени (гепатоцитов), что первично проявляется повышением (обычно от незначительного до умеренного) активности трансаминаз, в основном аланинаминотрансферазы (АЛТ). Исключение составляют заболевания, связанные с накоплением макрофагов ретикулоэндотелиальной системы, которые клинически проявляются в виде гепатоспленомегалии, что характерно для сфинголипидозов, особенно болезни Гоше (БГ) [2]. Умеренная или тяжелая гепатоспленомегалия при нормальном уровне сывороточных трансаминаз наблюдается у большинства пациентов с БГ. При этом поражение печени при БГ очень редко приводит к терминальной стадии печеночной недостаточности и ее осложнениям.

Накопление неметаболизированного субстрата в макрофагах и лизосомах гепатоцитов наблюдается при болезни Ниманна – Пика типа А, В, А/В и при дефиците лизосомальной кислой липазы (ДЛКЛ). Это проявляется как гепатоспленомегалия с повышенной активностью трансаминаз. При естественном течении заболевания наблюдается прогрессирование поражения печени до фиброза [13–15]. Таким образом, БГ, болезнь Ниманна – Пика типа А, В, А/В и ДЛКЛ представляют собой лизосомные заболевания с доминирующими печеночными проявлениями [15].

В неонатальном периоде особого внимания заслуживает холестатическая желтуха (обычно сопровождающаяся гепатоспленомегалией), которая может быть первым симптомом болезни Ниманна – Пика типа С (NPC). Неонатальный холестаз нетипичен для БГ, в то время как он может наблюдаться при раннем начале ДЛКЛ, а также при болезни Ниманна – Пика типа А, В, А/В [14, 16].

ОТДЕЛЬНЫЕ НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЛИЗОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ, И ИХ МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Болезнь Гоше (БГ) является наиболее часто встречающимся сфинголипидозом, вызванным биаллельными патогенными вариантами в гене *GBA1*, кодирующем β-глюкоцереброзидазу. При данном заболевании наблюдается накопление нерасщепляемого глюкоцереброзида в клетках Бровича – Купфера, что приводит к гепатоспленомегалии без повреждения гепатоцитов. Большинство симптомов БГ обусловлено вовлечением клеток системы моноцитарно-макрофагальной системы, однако критерием, дифференцирующим отдельные типы, является вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы (ЦНС) [17]. Нейронопатическая БГ (БГ типа 1) является наиболее распространенной формой заболевания, определяемой совокупностью висцеральных

признаков (гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, заболевание костей) и отсутствием первичного поражения ЦНС. Наиболее распространенным патогенным генетическим вариантом в БГ типа 1, например, в кавказской популяции, является NM_000157.4:p.(Asn409Ser) [N370S]. Наличие N370S на одном аллеле при БГ 1-го типа защищает от развития у пациентов неврологических нарушений [5]. Большинство польских пациентов с БГ 1-го типа являются гетерозиготными по N370S и другим вариантам, особенно L444P [c.1448T>C, p.(Leu483Pro)].

Форма БГ 2-го типа была названа острой нейронопатической из-за прогрессирующей нейродегенерации, в то время как БГ типа 3, подострая нейронопатическая форма, имеет позднее начало признаков поражения ЦНС и весьма изменчивую скорость прогрессирования. Для БГ 2-го типа характерным является наличие опистотонуса, бульбарных признаков (нарушения глотания), паралича глазодвигательных мышц (или двустороннее фиксированное косоглазие) и гепатоспленомегалия в первые 3–6 мес. жизни [6].

Пациенты с БГ типа 3 обычно имеют схожие с БГ 1-го типа симптомы. Неврологические симптомы, такие как паралич надъядерного взгляда и маскообразное лицо, обычно проявляются позднее [18].

Поскольку гепатоспленомегалия и тромбоцитопения являются доминирующими клиническими признаками у пациентов с БГ, педиатры и детские гастроэнтерологи должны иметь настороженность относительно данного заболевания. Поражение печени при БГ редко прогрессирует до терминальной печеночной недостаточности [4]. Однако остается риск развития фиброза печени. Диффузный стеатоз при БГ возникает у взрослых пациентов как часть метаболического синдрома либо *de novo*, либо как побочный эффект длительной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) [19, 20].

Причиной развития *болезни Ниманна – Пика* является наличие биаллельных патогенных вариантов в гене *SMPD*. В результате мутации нераспавшийся сфингомиелин накапливается как в макрофагах, так и в лизосомах гепатоцитов, что приводит к умеренной или тяжелой гепатоспленомегалии и повышению активности трансаминаз [4, 21–23]. Сфингомиелин в первую очередь является основным компонентом миелиновой оболочки, поэтому его накопление внутри нейронов и симптомы поражения ЦНС наблюдаются при нейронопатических формах заболевания. Инфантильная нейровисцеральная форма (болезнь Ниманна – Пика тип А, НПА) характеризуется быстро прогрессирующим поражением внутренних органов (выраженная гепатоспленомегалия, умеренное повышение трансаминаз, холестатическая желтуха) и нейродегенерацией, приводящей к летальному исходу в возрасте до 3 лет [21–23]. Неврологические проявления характеризуются прогрессирующим регрессом нервно-психического развития с последующими экстрапирамидными симптомами и нарастающей спастичностью. Пациенты с хронической висцеральной формой (болезнь Ниманна – Пика тип В, НПВ) имеют разный возраст дебюта (от детского до взрослого) и медленно прогрессирующие симптомы,

связанные с поражением внутренних органов без вовлечения ЦНС [21–23]. Клиническая классификация также выделяет промежуточный фенотип (тип А/В), который представляет собой хроническую нейровисцеральную форму заболевания с более поздним дебютом, чем при инфантильной форме, медленным прогрессированием поражения ЦНС и внутренних органов и лучшей выживаемостью [21–23].

Умеренная или выраженная гепатомегалия является обязательным проявлением НПВ, в то время как спленомегалия может выявляться не у всех пациентов [24]. Повышение печеночных ферментов также может быть диагностировано только в части случаев.

Также исследования показывают развитие фиброза и цирроза печени у пациентов с болезнью НПВ. Одним из потенциальных механизмов является то, что накопление сфингомиелина в лизосомах может спровоцировать фиброзную реакцию в тканях. В своем исследовании М.М. McGovern et al. изучали заболеваемость и смертность в когорте из 103 пациентов в возрасте от 1 до 72 лет [13]. У девяти пациентов были диагностированы цирроз или печеночная недостаточность, требующая трансплантации печени (ТП). Причем у шести пациентов была выявлена fulminantная печеночная недостаточность, у трех были признаки цирроза при биопсии печени.

Болезнь Ниманна – Пика типа С (НПС) является лизосомным нейродегенеративным заболеванием, вызванным мутациями в гене *NPC1* или *NPC2*, кодирующем белки, участвующие в клеточном транспорте холестерина и других липидов, на поздней эндосомальной/постлизосомальной стадии.

Примерно у половины пациентов с НПС на первом году жизни диагностируется холестатическая желтуха и гепатоспленомегалия. Несмотря на то что желтуха исчезает в течение нескольких месяцев у большинства пациентов, спленомегалия остается [25, 26].

Врожденная форма НПС встречается редко, однако нельзя забывать, что основным клиническим признаком является поражение печени, связанное с повреждением гепатоцитов, в отличие от других неврологических форм, при которых поражение печени является легким и в основном связано с поражением макрофагов. Пренатально могут быть выявлены неимунная водянка плода, асцит и многоводие, а постнатально – гепатоспленомегалия и быстрое прогрессирование заболевания, приводящее к печеночной недостаточности и летальному исходу [27].

Современная классификация заболевания основана на возрасте появления первых (после 3 мес. жизни) неврологических симптомов:

■ **Ранняя инфантильная форма:** поражение паренхиматозных органов предшествует неврологическим проявлениям (появление симптомов в возрасте от 2 мес. до 2 лет). Характерны спленомегалия или гепатоспленомегалия (возможна с рождения) и длительная холестатическая желтуха [25, 27]. Задержка психомоторного развития и аксиальная гипотония обычно являются первыми неврологическими симптомами. Последующее прогрессирование заболевания включает потерю приобретенных двигатель-

ных навыков, за которыми следует выраженная спастичность и другие пирамидные симптомы.

■ **Поздняя инфантильная форма** (первые заметные неврологические симптомы в возрасте 3–6 лет) и ювенильная форма (в возрасте 6–15 лет): характеризуется наличием длительной холестатической желтухи в анамнезе, изолированной спленомегалией или гепатоспленомегалией в младенчестве, которые могут также сохраняться и далее [27].

Неврологические симптомы при *инфантильной форме* включают нарушения походки, атаксию, вертикальный надъядерный паралич, умственную отсталость и катаплексию. У значительной части пациентов развиваются эпилептические припадки. По мере прогрессирования заболевания возникает дисфагия, дизартрия, пирамидные симптомы и спастичность. *Ювенильная форма* является наиболее распространенной. Первыми симптомами обычно являются трудности в обучении, проблемы с письмом и парез зрачка вверх. Неврологические проявления ювенильной формы также включают атаксию, дизартрию, дисфагию, дистонию, пирамидные симптомы и спастичность [27].

■ **Взрослая форма (>16 лет):** характерны психотические симптомы как минимум у 1/3 пациентов в виде психоза и депрессии. Неврологические проявления включают атаксию, парез зрачка вверх, дизартрию, дисфагию и дистонию. При этой форме нет увеличения селезенки или печени [27].

Дефицит лизосомальной кислой липазы (ДЛКЛ) вызван биаллельными патогенными вариантами в гене *LIPA*. Помимо накопления эфиров холестерина и триглицеридов в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы, при ДЛКЛ также повреждаются гепатоциты [28]. **Раннее начало ДЛКЛ** (известное также как болезнь Вольмана) характеризуется дебютом клинических проявлений в первые недели жизни.

Характерные признаки включают значительное и прогрессирующее увеличение печени и селезенки, рвоту, диарею (из-за накопления липидов в слизистой оболочке кишечника развивается синдром мальабсорбции) и задержку роста [14, 28–30]. Увеличение и кальцификация надпочечников являются характерными, но не патогномоничными симптомами. Анемия и тромбоцитопения (из-за прогрессирующего гиперспленизма), а также белково-энергетическая недостаточность усиливаются по мере прогрессирования заболевания. Другие биохимические отклонения включают повышенную активность трансаминаз (в т. ч. гамма-глутамилтранспептидазы) и признаки коагулопатии (гипофибриногемии, удлинение МНО, гипоальбуминемии) [14, 28–30]. У некоторых пациентов отмечаются признаки вторичного гемофагоцитарного синдрома – гиперферритинемия, гипертриглицеридемия и гемофагоцитоз в мазках костного мозга [29]. Заболевание характеризуется быстро прогрессирующей кахексией, печеночной и надпочечниковой недостаточностью, которые приводят к смерти в младенчестве, обычно в возрасте до 4 мес. [30].

Поздний дебют ДЛКЛ, также называемый болезнью накопления эфиров холестерина, характеризуется

мягким началом в первом или втором десятилетии жизни или даже позднее. Наиболее характерной особенностью является умеренное увеличение печени, которое может сохраняться в течение многих лет до постановки диагноза [31–33]. Основным биохимическим отклонением является гиперлипидемия, определяемая как повышенная концентрация общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПНП, а также нормальный/сниженный уровень ЛПВП [31–33]. У большинства пациентов наблюдается легкое или умеренное повышение активности сывороточных трансаминаз [31–33]. УЗИ печени обычно показывает признаки гепатостеатоза, в то время как гистопатологическое исследование биопсии печени выявляет микровезикулярный стеатоз и пенистые макрофаги. Повреждение печени может прогрессировать, приводя к фиброзу печени и в конечном итоге – к циррозу [31–33].

Дебют *ганглиозидоза GM1*, или *болезни Сандхоффа* (в основе заболевания – низкая активность β -галактозидазы как в лейкоцитах, так и в плазме), может возникнуть в любом возрасте. У пациентов с инфантильной формой наблюдаются начальные симптомы, связанные с накоплением ганглиозида GM1 в мозге, кератансульфата в соединительной ткани и гликопротеина и олигосахаридов в печени. Увеличение количества кератансульфата в лизосомах печени и селезенке приводит к гепатоспленомегалии [34].

Мутации в гене β -галактозидазы могут приводить к значительным различиям в способности обрабатывать потенциальные субстраты. К примеру, у пациентов с низкой активностью β -галактозидазы могут быть исключительно неврологические признаки, включая дизартрию, и только легкие костные и соматические проблемы, но также может быть тяжелое поражение костей как при мукополисахаридозе (МПС) IVB-типа (тип Моркио В) [35].

Мутации в 3 отдельных генах, кодирующих фермент гексозаминидазу, могут привести к нарушению метаболизма и накоплению ганглиозида GM2. Заподозрить *ганглиозидоз GM2 типа* (болезнь Тея – Сакса) следует у ребенка грудного возраста при потере интереса к окружающим, спастичности, гиперактузии и наличии при офтальмоскопии вишнево-красных пятен в макулярной области. Обнаружение низкой активности гексозаминидазы А из-за мутаций в α -цепи в лейкоцитах и/или плазме подтверждает диагноз болезни Тея – Сакса [36]. Обнаружение низкой активности гексозаминидазы А и В указывает на диагноз болезни Сандхоффа. В дополнение к многочисленным мутациям, выявленным в α - и β -цепях гексозаминидазы А и В, есть младенцы с похожими клиническими признаками, у которых есть дефекты в белке-активаторе GM2, который необходим для гидролиза ганглиозида GM2 гексозаминидазой А. У этих редких пациентов активность гексозаминидазы А и В нормальная, но их можно идентифицировать по накоплению ганглиозида GM2 в спинномозговой жидкости [37].

Мукополисахаридозы (МПС) – это ЛБН, возникновение которых связано с дефицитом ферментов, необходимых для поэтапного расщепления гликозаминогликанов (ГАГ),

известных как мукополисахариды [38]. Фрагменты частично деградированных ГАГ накапливаются в лизосомах, что приводит к клеточной дисфункции и клиническим отклонениям. Расстройства МПС классифицируются как типы I, II, III, IV (А или В), VI, VII и IX. Все вышеперечисленные МПС дифференцируются по их клиническим признакам и возрасту проявления, а биохимически – по связанному с ними дефициту ферментов [39]. Исходя из спектра клинических проявлений, все МПС можно разделить на четыре категории в соответствии с их доминирующими клиническими признаками [40]:

- МПС, характеризующиеся накоплением ГАГ в мягких тканях и патологией скелета с поражением мозга или без (МПС I, II, VII)
- МПС с поражением мягких тканей и скелета без поражения мозга (МПС VI)
- МПС с преимущественным поражением скелета без поражения мозга (МПС IV А и В)
- МПС с преимущественным поражением центральной нервной системы (ЦНС) (МПС III А–D).

Признаки и симптомы МПС обычно отсутствуют при рождении, за исключением более тяжелых форм МПС VII. Большинство типов дебютируют в течение первых нескольких лет жизни, но некоторые мягкие формы (МПС I, II и некоторые случаи МПС VII и МПС VI) могут проявляться в подростковом или раннем взрослом возрасте.

Фенотип этих расстройств очень разнообразен, присутствуют как легкие, так и тяжелые формы. В целом тяжесть будет зависеть от остаточной активности фермента, которая связана с генотипом. Мутации, которые допускают небольшое количество остаточной активности фермента, приводят к менее тяжелым клиническим фенотипам [41].

МПС следует заподозрить у ребенка с грубыми чертами лица, гепатоспленомегалией и заболеванием костей, аномалиями центральной нервной системы или без них. В редких случаях пациент может обратиться до появления признаков и симптомов МПС из-за наличия заболевания в его родословной [42]. Отличительные признаки поражения опорно-двигательного аппарата могут помочь в диагностике. Например, аномальные овальные или клювовидные тела позвонков и веслообразные ребра могут быть выявлены на рентгенограмме грудной клетки больного младенца с рецидивирующей пневмонией. Биохимическая диагностика включает в себя измерение концентрации гликозаминогликанов в моче (ГАГ). Для окончательной диагностики требуется анализ активности ферментов, обычно в лейкоцитах периферической крови [43].

ДИАГНОСТИКА ЛИЗОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ

Золотым стандартом диагностики ЛБН, связанных с дефицитом ферментов, является наличие дефицитной активности ферментов (β -глюкоцереброзидазы, кислой сфингомиеллиназы, лизосомальной кислой липазы) в лейкоцитах периферической крови или культивируемых фибробластах кожи [44].

Выявление биаллельных патогенетических вариантов в генах *GBA1*, *SMPD1*, *LIPA* подтверждает биохимический диагноз.

После того как НПС подозревается клинически, необходимо дополнительное проведение исследования ряда метаболитов (холестан-3 β , 5 α , 6 β -триол, изоформы лизо-сфингомиелина (лизо-SM и лизо-SM509) и метаболиты желчных кислот), которые являются специфическими диагностическими биомаркерами для НПС, и их исследование, дополненное молекулярно-генетическим анализом (гены *NPC1* и *NPC2*), следует рассматривать как первый диагностический уровень.

В каждом случае гепатоспленомегалии неизвестной причины необходимо оценивать активность хитотриозидазы. Хитотриозидаса – это фермент, который вырабатывается и секретируется в больших количествах активированными макрофагами, особенно макрофагами, нагруженными фагоцитированным гликофинголипидом при БГ, и в меньшей степени – при других лизосомных заболеваниях, включая НПА, НПВ, НПС и ДЛКЛ. Что касается БГ, данный фермент используется в качестве биомаркера, отражающего тяжесть заболевания, а также эффективность лечения [45].

ЛЕЧЕНИЕ ЛИЗОСОМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Ферментозаместительная и субстратредукционная терапия

Ферментозаместительная терапия (ФЗТ) в настоящее время является золотым стандартом лечения ЛБН, и ее эффективность была впервые доказана у пациентов с БГ [46]. Рекombинантный фермент (имиглюцераза или велаглюцераза-альфа для БГ, себелипаза-альфа для ДЛКЛ, олипудаса-альфа для НП) вводится внутривенно. Затем препарат поглощается тканями-мишенями, в основном макрофагами ретикулоэндотелиальной системы, через рецептор маннозы-6-фосфата [46]. По данным исследований, ФЗТ показала эффективное уменьшение размеров печени и селезенки у пациентов с БГ, НП и ЛДКЛ [47, 48].

Терапия уменьшения субстрата (субстратредукционная) представляет собой другой вариант лечения при некоторых ЛБН и основана на низкомолекулярных ингибиторах ферментов, участвующих в биосинтезе субстратов. Миглустат был первым одобренным препаратом, предназначенным для взрослых пациентов с БГ 1-го типа с легкой и средней степенью заболевания, в случае когда ФЗТ не могла быть терапевтическим вариантом. Было показано, что он эффективен для улучшения или стабилизации висцеральных (уменьшение размеров печени и селезенки), гематологических и костных маркеров заболевания. С другой стороны, Миглустат одобрен для лечения неврологических особенностей НПС. Было показано, что он стабилизирует прогрессирование неврологического заболевания у детей с НПС с безопасностью и переносимостью, сопоставимыми с таковыми у взрослых и подростков [49].

Одобренным препаратом для БГ в настоящее время является элиглустат. За счет снижения притока субстрата элиглустат значительно улучшил проявления заболевания

у пациентов с имеющимися висцеральными и гематологическими поражениями [50].

У пациентов с НП, получавших олипудазу-альфа, улучшение показателей функции печени и липидного профиля наблюдалось через 12 мес. и прогрессировало еще в течение 24 мес., при этом средние значения поддерживались в пределах нормы [48].

Себелипаза-альфа снижала уровни сывороточных аминотрансфераз и других маркеров повреждения клеток печени у пациентов с ДЛКЛ. На 52-й нед. средние уровни АЛТ и АСТ достигли нормальных значений [51]. В ходе основного клинического исследования после 52 нед. себелипаза-альфа предотвратила или обратила вспять фиброз и цирроз у 11 из 12 пациентов, у которых была взята биопсия печени. А также при долгосрочной терапии ФЗТ ни у одного из пациентов не было зарегистрировано патологии печени, требующей трансплантации [51].

Симптоматическое (связанное с поражением печени) лечение

Трансплантация печени (ТП) может быть рекомендована пациентам с тяжелыми проявлениями печеночной недостаточности. ТП у пациентов с БГ встречается очень редко. Аналогичным образом в литературе содержится лишь несколько сообщений о пациентах с НПВ, перенесших ТП [52].

В исследовании Y. Liu et al. [52] была проведена оценка эффектов ТП у семи детей с НПВ. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 12 мес. (6–14 мес.) с начальными проявлениями гепатоспленомегалии, задержки роста, повторной пневмонии и диареи. Все пациенты имели тяжелое поражение печени, интерстициальные заболевания легких и гиперспленизм. После ТП, в течение 3 нед., наблюдалась нормализация функции печени.

ТП также может быть необходимым вмешательством при развитии печеночной недостаточности при ЛДКЛ, но не предотвращает системное прогрессирование заболевания.

Исследования эффективного лечения НПС все еще продолжаются, и ТП по-прежнему остается спорным вопросом в отношении данного заболевания [53]. В исследовании L. Modin et al. говорится о девяти детях с НПС с неонатальной (средний возраст при первом обращении 7 дней) острой печеночной недостаточностью, которым была проведена ТП [54].

Генотерапия как перспективное направление, нацеленное на лечение печеночной недостаточности

С патофизиологической точки зрения генная терапия, мишенью которой является печень, представляется многообещающим вариантом для ДЛКЛ, которая имеет преобладающий печеночный фенотип. В исследовании P. Lam et al. [55] показано, что генная терапия rscAAVrh74.miniCMV.LIPA значительно улучшила симптомы заболевания в модели ЛДКЛ у мышей Lipa^{-/-}, а именно уменьшила гепатоспленомегалию и значительно снизила уровни трансаминаз, а также уровни триглицеридов

и холестерина в печени и селезенке. Примечательно, что при генной терапии rscAAVrh74.miniCMV.LIPA не отмечалось повышения уровней сывороточных трансминаз ни в одной из протестированных временных точек, что указывает на то, что лечение аденоассоциированным вирусом (AAV) не способствует повреждению печени. Также недавно опубликованы результаты генной терапии *in vivo* с использованием рекомбинантного AAV8 и стабильной долгосрочной экспрессии LAL, достаточной для коррекции фенотипа заболевания в модели мышей Lira-/- [56]. Экспрессированный LAL улучшил вес и скорость роста мышей, исправил гепатоспленомегалию, дислипидемию и трансминазу, а также снизил накопление липидов в тощей кишке.

Разработка генной терапии для БГ сосредоточена на векторах AAV, которые позволяют достичь стабильной экспрессии целевых генов в нервной системе. Активность глюкоцереброзидазы была значительно увеличена в мозге, печени и селезенке, и никаких токсических эффектов не было обнаружено [57]. Хотя стабильная экспрессия в нервной системе является наиболее важным фактором для лечения нейропатического типа БГ, также желательно системно экспрессировать GBA1 для лечения патологии во внутренних органах [57]. В настоящее время проводится несколько активных клинических испытаний генной терапии для лечения БГ. C.J. Miranda et al. сообщили о многообещающих результатах относительно направленной на печень генной терапии *in vitro* и *in vivo* для лечения GD. Введение вектора GBA AAV привело к устойчивому повышению уровня глюкоцереброзидазы в кровотоке и более высокому уровню ее биодоступности для поглощения макрофагами, чем при использовании ФЗТ (велаглуцераза-альфа) [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика ЛБН с поражением печени является одной из многогранных и сложных этапов в современной лечебной практике. Основные клинические проявления включают разнообразные симптомы, начиная от гепатоспленомегалии и заканчивая серьезными нарушениями функций печени вплоть до развития печеночной недостаточности.

Важнейшими особенностями поражения печени при ЛБН являются различные механизмы формирования повреждений гепатоцитов, различающиеся степенью

тяжести и длительностью течения заболевания. В данной статье нами подчеркивается необходимость ранней диагностики и целенаправленного обследования пациентов с подозрением на ЛБН, поскольку своевременное вмешательство позволяет предотвратить серьезные последствия для здоровья и улучшить прогноз заболевания.

Полученные знания важны для понимания механизма возникновения патологий печени при ЛБН и разработки эффективных терапевтических стратегий, направленных на замедление прогрессирования заболевания и профилактики осложнений. Будущие исследования должны быть сосредоточены на разработке индивидуальных подходов к лечению, основанных на конкретных особенностях каждого вида ЛБН.

Для установления диагноза «ЛБН» рекомендовано использование измерения активности ферментов и выявление биаллельных патогенетических вариантов в определенных генах. Особенностью диагностики является необходимость оценки специальных биомаркеров и применения молекулярно-генетических тестов, обеспечивающих точную идентификацию конкретного типа заболевания.

Перспективным направлением является генотерапия, демонстрирующая значительные успехи в экспериментах на животных моделях и показывающая потенциал для безопасного и длительного эффекта при ЛБН. Развитие методов генной терапии открывает новые возможности для полного восстановления функций поврежденных органов и улучшения качества жизни пациентов.

Таким образом, данная работа подчеркивает важность комплексного подхода к диагностике и лечению ЛБН, позволяющего повысить эффективность медицинских вмешательств и обеспечить достойное качество жизни пациентов. Учитывая редкость этих состояний, особое внимание следует уделять просветительским мероприятиям среди врачей-педиатров и детских специалистов, чтобы своевременно распознавать начальные симптомы и направлять пациентов на специализированное обследование и лечение. Дальнейшие научные изыскания направлены на изучение новых методов профилактики и терапии, разработку инновационных подходов к лечению и созданию персонализированных схем ведения пациентов с заболеваниями печени, ассоциированными с ЛБН.



Поступила / Received 10.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.04.2025

Принята в печать / Accepted 24.04.2025

Список литературы / References

1. Строкова ТВ, Журкова НВ, Павловская ЕВ, Каганов БС. Наследственные метаболические болезни печени: 1. Нарушения метаболизма углеводов; 2. Лизосомные болезни накопления. *Вопросы практической педиатрии*. 2009;4(5):28–37. Режим доступа: https://raspm.ru/files/articles/2009/5/4_5_3.pdf.
Strokovaya TV, Zhurkova NV, Pavlovskaya EV, Kaganov BS. Inherited metabolic diseases of the liver: 1. Disorders of carbohydrate metabolism; 2. Lysosomal storage diseases. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2009;4(5):28–37. (In Russ.) Available at: https://raspm.ru/files/articles/2009/5/4_5_3.pdf.
2. vom Dahl S, Mengel E. Lysosomal storage diseases as differential diagnosis of hepatosplenomegaly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):619–628. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.09.001>.
3. Ferreira CR, Cassiman D, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases. *Mol Genet Metab*. 2019;127(2):117–121. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.04.002>.
4. Sen Sarma M, Tripathi PR. Natural history and management of liver dysfunction in lysosomal storage disorders. *World J Hepatol*. 2022;14(10):1844–1861. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i10.1844>.
5. Szymańska-Rożek P, Czartoryska B, Kleinotiene G, Lipiński P, Tyłki-Szymańska A, Ługowska A. A 20-Year Longitudinal Study of Plasma Chitotriosidase Activity in Treated Gaucher Disease Type 1 and 3 Patients-A Qualitative and Quantitative Approach. *Biomolecules*. 2023;13(3):436. <https://doi.org/10.3390/biom13030436>.
6. Jezela-Stanek A, Kleinotiene G, Chwiałkowska K, Tyłki-Szymańska A. Do Not Miss the (Genetic) Diagnosis of Gaucher Syndrome: A Narrative Review

- on Diagnostic Clues and Management in Severe Prenatal and Perinatal-Lethal Sporadic Cases. *J Clin Med*. 2021;10(21):4890. <https://doi.org/10.3390/jcm10214890>.
7. Maurya SK, Gupta S, Mishra R. Transcriptional and epigenetic regulation of microglia in maintenance of brain homeostasis and neurodegeneration. *Front Mol Neurosci*. 2023;15:1072046. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1072046>.
 8. Szymańska E, Lipiński P, Rokicki D, Książyk J, Tytki-Szymańska A. Over 20-Year Follow-up of Patients with Hepatic Glycogen Storage Diseases: Single-Center Experience. *Diagnostics*. 2020;10(5):297. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10050297>.
 9. Gardin A, Remih K, Gonzales E, Andersson ER, Strnad P. Modern therapeutic approaches to liver-related disorders. *J Hepatol*. 2022;76(6):1392–1409. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.015>.
 10. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):27. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0025-4>.
 11. Yoldas Celik M, Yazici H, Erdem F, Yuksel Yanbolu A, Canda E, Sezer E et al. Splenomegaly and progressive neurologic involvement: Think about Niemann-Pick type C disease. *Pediatr Int*. 2024;66(1):e15832. <https://doi.org/10.1111/ped.15832>.
 12. Schlotawa L, Adang LA, Radhakrishnan K, Ahrens-Nicklas RC. Multiple Sulfatase Deficiency: A Disease Comprising Mucopolysaccharidosis, Sphingolipidosis, and More Caused by a Defect in Posttranslational Modification. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3448. <https://doi.org/10.3390/ijms21103448>.
 13. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ, Lidove O. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):41. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0572-x>.
 14. Pericleous M, Kelly C, Wang T, Livingstone C, Ala A. Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(9):670–679. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30052-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30052-3).
 15. Sen Sarma M, Tripathi PR. Natural history and management of liver dysfunction in lysosomal storage disorders. *World J Hepatol*. 2022;14(10):1844–1861. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i10.1844>.
 16. Wang NL, Lin J, Chen L, Lu Y, Xie XB, Abuduxikuer K, Wang JS. Neonatal cholestasis is an early liver manifestation of children with acid sphingomyelinase deficiency. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):227. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02310-0>.
 17. Daykin EC, Ryan E, Sidransky E. Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: New considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes. *Mol Genet Metab*. 2021;132(2):49–58. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.01.002>.
 18. Tytki-Szymańska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, Cole JA, Kolodny E. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J Inher Metab Dis*. 2010;33(4):339–346. <https://doi.org/10.1007/s10545-009-9009-66>.
 19. Lipiński P, Szymańska-Rożek P, Socha P, Tytki-Szymańska A. Controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements using transient elastography by FibroScan in Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2020;129(2):125–131. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.10.0133>.
 20. Nascimbeni F, Cassinerio E, Dalla Salda A, Motta I, Bursi S, Donatiello S et al. Prevalence and predictors of liver fibrosis evaluated by vibration controlled transient elastography in type 1 Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2018;125(1–2):64–72. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.08.004>.
 21. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ, Lidove O. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):41. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0572-x>.
 22. Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake S, Bolton SC, Dardis A, Lehman A et al. Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease types A, B and A/B). *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):85. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02686-6>.
 23. Wasserstein M, Dionisi-Vici C, Giugliani R, Hwu WL, Lidove O, Lukacs Z et al. Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Mol Genet Metab*. 2019;126(2):98–105. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.11.014>.
 24. Lipiński P, Kuchar L, Zakharova EY, Baydakova GV, Ługowska A, Tytki-Szymańska A. Chronic visceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B) in 16 Polish patients: long-term follow-up. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):55. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1029-1>.
 25. Seker Yilmaz B, Baruteau J, Rahim AA, Gissen P. Clinical and Molecular Features of Early Infantile Niemann Pick Type C Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5059. <https://doi.org/10.3390/ijms21145059>.
 26. López de Frutos L, Cebolla JJ, de Castro-Orós I, Irún P, Giraldo P. Neonatal cholestasis and Niemann-pick type C disease: A literature review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(6):101757. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101757>.
 27. Berry-Kravis E. Niemann-Pick Disease, Type C: Diagnosis, Management and Disease-Targeted Therapies in Development. *Semin Pediatr Neurol*. 2021;37:100879. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2021.100879>.
 28. Tytki-Szymańska A, Jurecka A. Lysosomal acid lipase deficiency: wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *Pril*. 2014;35(1):99–106. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24798600>.
 29. Santos Silva E, Klaudel-Dreszler M, Bakula A, Oliva T, Sousa T, Fernandes PC et al. Early onset lysosomal acid lipase deficiency presenting as secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: Two infants treated with sebelipase alfa. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(5):e77–e82. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.03.012>.
 30. Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG, Friedman M, Marulkar S, Ezgu F et al. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):25. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0587-3>.
 31. Lipiński P, Ługowska A, Zakharova EY, Socha P, Tytki-Szymańska A. Diagnostic Algorithm for Cholesteryl Ester Storage Disease: Clinical Presentation in 19 Polish Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(4):452–457. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002084>.
 32. Lipiński P, Cielecka-Kuszyk J, Bożkiewicz-Kasperczyk A, Perkowska B, Jurkiewicz E, Tytki-Szymańska A. Progressive macrophage accumulation in lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;23:100594. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100594>.
 33. Balwani M, Balistreri W, D'Antiga L, Evans J, Ros E, Abel F, Wilson DP. Lysosomal acid lipase deficiency manifestations in children and adults: Baseline data from an international registry. *Liver Int*. 2023;43(7):1537–1547. <https://doi.org/10.1111/liv.15620>.
 34. Foster D, Williams L, Arnold N, Larsen J. Therapeutic developments for neurodegenerative GM1 gangliosidosis. *Front Neurosci*. 2024;18:1392683. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1392683>.
 35. Guo Z. Ganglioside GM1 and the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9558. <https://doi.org/10.3390/ijms24119558>.
 36. Vasques JF, de Jesus Gonçalves RG, da Silva-Junior AJ, Martins RS, Gubert F, Mendez-Otero R. Gangliosides in nervous system development, regeneration, and pathologies. *Neural Regen Res*. 2023;18(1):81–86. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.343890>.
 37. Godbole NP, Haxton E, Rowe OE, Locascio JJ, Schmähmann JD, Eichler FS et al. Clinical and imaging predictors of late-onset GM2 gangliosidosis: A scoping review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024;11(1):207–224. <https://doi.org/10.1002/acn3.51947>.
 38. Соловьева ВВ, Шаймарданова АА, Чулпанова ДС, Китаева КВ, Ризванов АА. Болезнь Тея-Сакса: диагностика, моделирование и подходы к терапии. *Гены и клетки*. 2020;15(1):17–22. <https://doi.org/10.23868/202003002>.
 39. Solovyeva VV, Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Kitaeva KV, Rizvanov AA. Tay-Sachs disease: diagnostic, modeling and treatment approaches. *Genes and Cells*. 2020;15(1):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.23868/202003002>.
 40. Howie AH, Tingley K, Inbar-Feigenberg M, Mitchell JJ, Angel K, Gentile J et al. Review of clinical trials and guidelines for children and youth with mucopolysaccharidosis: outcome selection and measurement. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):393. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03364-x>.
 41. Гаджикеримов ГЭ, Аль-зрер К, Гуменок ОИ, Черненко ЮВ. Оценка эффективности скрининга на мукополисахаридозы у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(4):240–241. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-congress-2021>.
 42. Gadzhikerimov GE, Al-zrir K, Gumenyuk OI, Chernenkov YuV. Evaluation of the effectiveness of screening for mucopolysaccharidoses in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(4):240–241. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-congress-2021>.
 43. Costi S, Caporali RF, Marino A. Mucopolysaccharidosis: What Pediatric Rheumatologists and Orthopedics Need to Know. *Diagnostics*. 2022;13(1):75. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13010075>.
 44. Rintz E, Banacki M, Ziemian M, Kobus B, Wegrzyn G. Causes of death in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2024;142(3):108507. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.108507>.
 45. Herbst ZM, Hong X, Sadilek M, Fuller M, Gelb MH. Newborn screening for the full set of mucopolysaccharidoses in dried blood spots based on first-tier enzymatic assay followed by second-tier analysis of glycosaminoglycans. *Mol Genet Metab*. 2023;140(3):107698. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107698>.
 46. Dardis A, Michelakakis H, Rozenfeld P, Fumic K, Wagner J, Pavan E et al. Patient centered guidelines for the laboratory diagnosis of Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):442. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02573-6>.
 47. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):27. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0025-4>.
 48. Fernández-Pereira C, San Millán-Tejado B, Gallardo-Gómez M, Pérez-Márquez T, Alves-Villar M, Melcón-Crespo C et al. Therapeutic Approaches in Lysosomal Storage Diseases. *Biomolecules*. 2021;11(12):1775. <https://doi.org/10.3390/biom11121775>.

47. Kishnani PS, Al-Hertani W, Balwani M, Göker-Alpan Ö, Lau HA, Wasserstein M et al. Screening, patient identification, evaluation, and treatment in patients with Gaucher disease: Results from a Delphi consensus. *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):154–162. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.12.009>.
48. Diaz GA, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Mengel E, Scarpa M et al. Long-term safety and clinical outcomes of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency: two-year results. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):437. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02587-0>.
49. Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C et al. Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C. *J Child Neurol*. 2010;25(3):300–305. <https://doi.org/10.1177/0883073809344222>.
50. Cox TM, Charrow J, Lukina E, Mistry PK, Foster MC, Peterschmitt MJ. Long-term effects of eliglustat on skeletal manifestations in clinical trials of patients with Gaucher disease type 1. *Genet Med*. 2023;25(2):100329. <https://doi.org/10.1016/j.jgm.2022.10.011>.
51. Valayannopoulos V, Malinova V, Honzik T, Balwani M, Breen C, Deegan PB et al. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. *J Hepatol*. 2014;61(5):1135–1142. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.022>.
52. Liu Y, Luo Y, Xia L, Qiu B, Zhou T, Feng M et al. The Effects of Liver Transplantation in Children With Niemann-Pick Disease Type B. *Liver Transpl*. 2019;25(8):1233–1240. <https://doi.org/10.1002/lt.25457>.
53. Sitarska D, Tylki-Szymańska A, Ługowska A. Treatment trials in Niemann-Pick type C disease. *Metab Brain Dis*. 2021;36(8):2215–2221. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00842-0>.
54. Modin L, Ng V, Gissen P, Raiman J, Pfister ED, Das A et al. A Case Series on Genotype and Outcome of Liver Transplantation in Children with Niemann-Pick Disease Type C. *Children*. 2021;8(9):819. <https://doi.org/10.3390/children8090819>.
55. Lam P, Ashbrook A, Zygmunt DA, Yan C, Du H, Martin PT. Therapeutic efficacy of rscAAVrh74.miniCMV.LIPA gene therapy in a mouse model of lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2022;26:413–426. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2022.08.001>.
56. Laurent M, Harb R, Jenny C, Oustelandt J, Jimenez S, Cosette J et al. Rescue of Lysosomal Acid Lipase Deficiency in Mice by rAAV8 Liver Gene Transfer. *Commun Med*. 2025;5(1):110. <https://doi.org/10.1038/s43856-025-00816-8>.
57. Kulkarni A, Chen T, Sidransky E, Han TU. Advancements in Viral Gene Therapy for Gaucher Disease. *Genes*. 2024;15(3):364. <https://doi.org/10.3390/genes15030364>.
58. Miranda CJ, McIntosh J, Kia A, Canavese M, Foley J, Leeb D et al. Liver Directed AAV Gene Therapy to Treat Gaucher Disease. *Blood*. 2019;134:3354. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-124280>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Н. Мартынович

Написание текста – Н.Н. Мартынович, А.Н. Колчина

Обзор литературы – Н.Н. Мартынович, А.Н. Колчина

Редактирование – Н.Н. Мартынович

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalya N. Martynovich

Text development – Natalya N. Martynovich, Anastasia N. Kolchina

Literature review – Natalya N. Martynovich, Anastasia N. Kolchina

Editing – Natalya N. Martynovich

Информация об авторах:

Мартынович Наталья Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; заведующая кабинетом Детского центра орфанных заболеваний, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 62; mn-07@bk.ru

Колчина Анастасия Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; kolchina.a@mail.ru

Information about the authors:

Natalya N. Martynovich, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Head of the office of the Orphan Diseases Children's Center, Scientific Research Clinical Institute of Childhood; 62, B. Serpuhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; mn-07@bk.ru

Anastasia N. Kolchina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; kolchina.a@mail.ru