

УДК 616.832-009.54-053

**М.Р. Шаймурзин, И.С. Луцкий**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Лизосомные болезни накопления (ЛБН) – группа наследственно-дегенеративных заболеваний, развивающихся вследствие нарушения катаболизма углеводсодержащих соединений и накопления макромолекул в различных органах и тканях организма, как результат генетически детерминированной энзимопатии [1-3]. Клинические симптомы обусловлены преимущественным накоплением патологического материала в том или ином органе [4-7]. Наиболее типичными клиническими симптомами ЛБН являются поражение центральной нервной системы, скелетно-мышечные нарушения, органомегалия, гематологические изменения [5, 8-11]. Актуальность проблемы обусловлена достаточно высокой совокупной частотой ЛБН, составляя 1:7000 – 1:8000 новорожденных [2, 6, 12-14]. В этой связи, в ряде стран Европейского Союза и Азии активно разрабатываются механизмы инфраструктурной организации по включению ЛБН в категорию заболеваний, подлежащих массовому неонатальному скринингу [6, 7, 12, 15]. В настоящем обзоре внимание сфокусировано на наиболее актуальных формах ЛБН (мукополисахаридозы (МПС), сфинголипидозы (СФЛ), гликогенозы (ГК)). Острота поднимаемой проблемы обусловлена, прежде всего, достаточно высокими показателями распространенности в сегменте ЛБН с тенденцией их неуклонного увеличения, современными возможностями патогенетической терапии с помощью генно-инженерных фермент-замещающих препаратов, позволяющих воздействовать на метаболический энзим-ассоциированный дефект [16-20]. Роль ранней диагностики различных генофенотипических форм ЛБН очевидна.

### **Мукополисахаридозы**

Среди всех ЛБН в педиатрической практике с наибольшей частотой встречаются МПС [9, 21]. При МПС в результате недостаточности лизосомных ферментов изменяется катаболизм основных структурных компонентов внутриклеточного матрикса соединительной ткани – гликозаминогликанов (ГАГ) [22]. Патологическое накопление ГАГ в лизосомах приводит к

грубой клеточно-тканевой патологии с последующим их дегенеративным повреждением [20, 23]. Согласно современной классификации [23-25], различают 15 различных типов МПС, каждый из которых обусловлен недостаточностью одного из лизосомного фермента, принимающего участие в каскадных реакциях расщепления ГАГ, патологическое накопление которых отмечается практически во всех органах и тканях больных: в хрящах, сухожилиях, надкостнице, эндокарде и сосудистой стенке, печени, селезенке и нервной ткани, что приводит к формированию характерного клинического симптомокомплекса [7, 26] (табл. 1.).

Несмотря на генетический полиморфизм различных вариантов МПС, их клинические проявления во многом идентичны и подробно описаны исследователями. МПС характеризуются задержкой роста, диспропорциональным строением скелета (короткие туловище и шея, длинные конечности), грубыми чертами лица, лицевым дизморфизмом (гипертелоризм глаз, запавшее переносье, низкорасположенные ушные раковины), костно-суставными деформациями грудины, черепа, позвоночника, конечностей, тугоподвижностью крупных и мелких суставов [23-27]. Как правило, у больных отмечается симптоматика множественных десмогенных нарушений в виде дистрофии зубной эмали, пахово-мошоночных и пупочных грыж, тестикулярной эктопии, гипертрофии лимфоидного глоточно-го кольца [5, 7, 23, 28]. Патогномичным являются когнитивные нарушения от легких до тяжелых проявлений, гепатоспленомегалия, патология органа зрения в виде помутнения роговицы, развития глаукомы, нередко выявляется недостаточность клапанов сердца, тугоухость [2, 4, 10, 25]. Важно подчеркнуть, что признаки заболевания, как правило, отсутствуют в периодах новорожденности и грудного возраста, но могут проявляться изменениями внешних черт

**Таблица 1.**

Типы МПС и накапливаемых ГАГ [7]

Тип МПС	Энзимопатия	Частота	Тип ГАГ
МПС I	$\alpha$ -L-идуронидаза	1:35700	ДС, ГС
МПС II	Идуронат-2-сульфатаза	1:93000 – 200000	ДС, ГС
МПС IIIA	Гепаран- N – сульфатаза	1:53000 – 370000	ГС
МПС IIIB	$\alpha$ -N-ацетилглюкозаминидаза	н.д.	ГС
МПС IIIC	Ацетил-КоА: $\alpha$ -глюкозаминид-ацетилтрансфераза	н.д.	ГС
МПС IIID	N-ацетилглюкозамин 6-сульфатаза	н.д.	ГС
МПС IVA	N-ацетилгалактозамин -6-сульфатсульфатаза	1:76000 – 1420000	X6C, KC
МПС IVB	$\beta$ -галактозидаза	н.д.	KC
МПС VI	N-ацетилгалактозамин-4-сульфатаза	1:207000 – 2000000	X4C, ДС
МПС VII	$\beta$ -D-глюкоронидаза	1:345000 – 2100000	X4, 6C, ДС, ГС

Примечание: ДС – дерматансульфат; ГС – гепарансульфат; X6C – хондриотин-6-сульфат; X4C – хондриотин-4-сульфат; KC – кератансульфат.

**Таблица 2.**

Фермент-замещающая и энзим-редуцирующая терапия МПС [7]

Тип МПС	Лекарственный препарат		Дозировка
	Торговое название	МНН	
МПС I	Альдуразим	Ларонидаза	100 ЕД/кг, в/в, еженедельно
МПС II	Элапраза	Идурсульфаз	0,5 мг/кг, в/в, еженедельно
МПС VI	Наглазим	Галсульфаз	1 мг/кг, в/в, еженедельно
МПС IV	Проводятся клинические исследования		
МПС VII			

лица с их постепенной прогрессией. Огрубление черт лица становится более заметным при тщательном и внимательном регулярном наблюдении за развитием ребенка [26, 27].

Существенная роль принадлежит определению степени снижения активности специфических ферментов, показателей уровня экскреции ГАГ мочи и их фракций, а также данных ДНК-диагностики и полногеномного секвенирования [5, 15, 25, 28].

В настоящее время для МПС 1, 2, 6 типов разработаны и внедрены в практическое здравоохранение Российской Федерации (РФ) лекарственные соединения с геномодулирующими свойствами (табл. 2.). Группа экспертов по вопросам курации больных МПС рекомендуют многопрофильную программу долгосрочной перманентной курации, включая поэтапную персонализированную комбинированную терапию (гепатопротекторы, нейропротекторы, кардиопротекторы, регуляторы роста и метаболизма кальция,

антигипоксанты), немедикаментозную коррекцию, направленную на уменьшение выраженности контрактур (электрофорез с лидазой, ультрафонофорез с карипаином; магнито-, лазеротерапию), совместно с хирургами решаются вопросы о целесообразности и объеме оперативного лечения (антиглаукоматозные операции; грыжесечения; аденотонзиллэктомии; шунтирование гидроцефалии; трахеостомии; операции по поводу туннельного синдрома; протезирование клапанов сердца и тазобедренных суставов) [7, 23, 28].

**Гликогенозы**

Ярким представителем данной группы является болезнь Помпе (синоним: ГК II типа) с частотой встречаемости – 1:40000 [29, 30]. Болезнь Помпе (БП) ассоциирована с дефицитом фермента кислой мальтазы в лизосомах, вовлеченных в синтез и распад гликогена [12, 20, 31]. Клинические проявления болезни связаны с прогрессирующим патологическим мультиорган-

ным накоплением гликогена в тканях-мишенях, которые приводят к необратимым структурно-функциональным изменениям в сердце, скелетных мышцах, печени, мозге, мышечном слое сосудистой стенки с формированием тяжелой инвалидизации [7, 32]. Согласно современной концепции, в зависимости от времени дебюта, выделяют две формы БП: младенческую (МБП) и форму с поздним началом (БППН) [28, 29, 33].

При МБП инициальные симптомы заболевания отмечаются в первом триместре грудного периода [31]. В неврологическом статусе у младенца отчетливо прослеживается симптомокомплекс «вялого ребенка», скелетно-мышечные деформации, гидроцефальный синдром [29, 30]. Мультисистемность МБП проявляется симптоматикой органомегалии, затрагивающей печень и селезенку, кардиопатией, бронхолегочной патологией [2, 7, 10]. При наличии миопатического синдрома у новорожденных и детей грудного возраста крайне важным является настороженность врача в отношении МБП, и помимо специфических тестов на миопатию, целесообразно назначать расширенное лабораторное и инструментальное обследование внутренних органов, сердца и головного мозга.

Дебют БППН после первого года жизни в виде регресса двигательных навыков, формирования миопатического симптомокомплекса, выраженной слабости мышц туловища и проксимальных групп мышц конечностей, гипомимией, асимметричного (полу)птоза, макроглоссии, гепато-/спленоmegалии, дыхательной недостаточности (преимущественно в виде ночных апноэ), формирования множественных костно-суставных деформаций (сколиоз, гиперлордоз, контрактуры, симптоматика ригидного позвоночника) [10, 25, 32, 33].

«Золотым стандартом» диагностики БП является определение активности фермента кислой мальтазы (кислой  $\alpha$ -глюкозидазы) в тканях [29]. Не менее эффективным и доступным методом является анализ активности ферментов в пятнах высушенной крови по данным tandemной масс-спектрометрии [28]. Методы молекулярно-генетического анализа применяются для пренатальной и преимплантационной диагностики [26].

В настоящее время концепция патогенетического лечения БП заключается в назначении энзим-редуцирующей терапии рекомбинантной человеческой кислой  $\alpha$ -глюкозидазой (в РФ группой экспертов рекомендован препарат «Майозайм» в качестве пожизненной фермент-замещающей терапии) [3, 11, 31]. Одной из важнейших составных частей медицинского аспекта долговременной курации пациентов с БП яв-

ляется адекватное и своевременное лечение инфекций дыхательных путей, при котором назначение антибактериальной терапии проводится в супрамаксимальных фармакологических дозировках [30]. Согласно международных и федеральных рекомендаций, календарь профилактических прививок дополнительно включает иммунопрофилактику респираторно-синцитиальной инфекции, гриппа, пневмококковой инфекции [14, 29]. Необходимый график обследований пациентов с диагностированной БП включает обязательные ежегодные обследования минеральной плотности костей с целью ранней коррекции остеопении и остеопороза с курсовым назначением витамина D, кальция, бифосфонатов [7].

### **Сфинголипидозы**

ЛБН включают гетерогенную группу СФЛ, отличительными свойствами которых является накопление липидов в тканях-мишенях (головной мозг, структурные образования кроветворной и иммунной системы – костный мозг, селезенка, лимфатические узлы, печень) [34]. Типичным представителем данной группы тезауризмозов является болезнь Нимана-Пика типа С (НП-С). В зависимости от возраста начала болезни НП-С различают 5 форм болезни: неонатальная (дебют до 3 месяцев), ранняя младенческая (начало от 3 месяцев до 2 лет), поздняя младенческая (с дебютом от 2 до 6 лет), юношеская (манifestация от 6 до 15 лет) и взрослая (с началом старше 15 лет) [35]. НП-С характеризуется широким клиническим полиморфизмом и мультисистемностью проявлений. Висцеральные, неврологические и психиатрические симптомы могут возникать как изолировано, так и сочетано. Нередко гепатоспленоmegалия предшествует неврологическим и психиатрическим симптомам в течение продолжительного периода времени [36]. Наиболее четко мультисистемность прослеживается при раннем дебюте. При позднем начале на ведущих позициях прогрессирующие психоневрологические расстройства [34]. Разнообразие и неспецифичность клинических симптомов, достаточно широкий возрастной диапазон дебюта заболевания часто приводят к поздней диагностике и нередко «маскируются» под другими диагнозами, что приводит к упущенным терапевтическим возможностям и развитию тяжелой инвалидизации. Эффективность современной этиопатогенетической фермент-индуцирующей терапии зависит от ранней диагностики заболевания и своевременности начала специфического лечения. В этой связи, крайне актуальным является ранняя постановка диагноза СФЛ.

Среди неврологических проявлений НП-С характерно наличие вертикального надъядерного паралича зрения как высокочувствительного клинического маркера, особенно в сочетании со спленомегалией, атаксией и психозом [37]. Атаксию, возникающую вследствие дегенерации клеток Пуркинье, также относят к умеренным предикторам НП-С, чувствительность которого существенно выше в сочетании с мультифокальной дистонией [7, 28]. Когнитивные нарушения являются дополнительными предикторами НП-С: в сочетании со спленомегалией без гепатомегалии и вертикальным надъядерным параличом они формируют специфичный клинический маркер НП-С [36]. Ряд авторов отмечают дизартрию и дисфагию в качестве умеренных предикторов НП-С, значимость которых значительно повышается при сочетании с другими специфичными симптомами НП-С [34, 35].

ДНК-диагностика и полногеномное секвенирование является высокоинформативным методом верификации диагноза НП-С [10, 37]. Не менее важным является лабораторный анализ с нагрузочным тестом с филипином [28]. Для первичного скрининга применяется метод газовой хроматографии с тестом на окистерол и триол [36].

На основании проведенных рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследований по оценке эффективности и безопасности фермент-замещающей терапии НП-С в РФ одобрен и рекомендован для специфического лечения пациентов различных возрастных групп препарат «Завеска» («Миглустат») [37].

Не менее актуальной формой наследственных энзимопатий является болезнь Гоше (БГ), в основе которой дефицит активности лизосомного фермента  $\beta$ -глюкозидазы [38]. Согласно современным рекомендациям, выделяют три типа БГ, дифференцируемых по неврологическому характеру повреждений: I тип (нейронопатический) – без неврологических проявлений, II тип (острый нейронопатический) – инфантильная злокачественная с тяжелым неврологическим поражением и высокой летальностью; III тип (хронический нейронопатический) – ювенильная форма с медленным прогрессированием заболевания и умеренно выраженными неврологическими нарушениями [39].

БГ I типа наиболее частый вариант заболевания с частотой 1:50000 новорожденных, с широким возрастным диапазоном, затрагивающим как детей, так и взрослых [9, 12]. При этом спектр клинических проявлений достаточно вариабелен: от бессимптомного течения, составляющего 1/8 – 1/4 всех случаев I типа, до тяжелых нарушений с выраженной гепато-/ сплено-

мегалией, анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией со спонтанными гематомами, геморрагиями, истощением организма вплоть до кахексии [40]. В ряде работ отечественных и зарубежных ученых представлены клинические случаи больных с БГ I типа, сопровождающихся выраженными костно-суставными осложнениями, деструкцией костей и остеопенией [5, 14, 38]. В промежутке между этими полярными клиническими группами находятся больные с доброкачественной формой заболевания, с умеренными признаками гепато-/спленомегалии и незначительными гематологическими изменениями [10]. Для всех клинических групп БГ I типа свойственны задержка физического и полового развития и характерная гиперпигментация кожных покровов в области коленных и локтевых суставов по типу «грязных коленей и локтей» [34].

При БГ II типа инициальные симптомы заболевания появляются в первые 6 месяцев жизни и характеризуются стремительным регрессом двигательных навыков, выраженной мышечной гипотонией, по мере прогрессирования болезни сменяющейся на спастичность с формированием ретракций мышц шеи и аддукторно-флексорной установки конечностей [39, 40]. Характерны глазодвигательные нарушения с развитием сходящегося косоглазия, грубые бульбарные расстройства с ларингоспазмом, дисфагией и частыми аспирациями. На поздних стадиях заболевания могут развиваться злокачественные тонико-клонические судороги, резистентные к противосудорожной терапии [15]. Болезнь часто приводит к летальному исходу на 1-2 году жизни ребенка вследствие апноэ, аспирационной пневмонии, тяжелой дыхательной недостаточности [2, 3, 9].

При БГ III типа возраст дебюта заболевания составляет от 6 месяцев до 15 лет [40]. Характерным симптомом является парез мышц, иннервируемых глазодвигательным нервом, приводящий к типичному положению пораженного глаза: вниз и кнаружи [39]. Заболеванию свойственны экстрапирамидные нарушения от легких до выраженных, миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, мозжечковые расстройства (дизартрия, дисметрия, дисграфия), когнитивные нарушения различной степени тяжести [15]. Заболевание имеет медленно прогрессирующее течение. Вероятность неблагоприятного (летального) исхода существенно возрастает у больных, не принимающих фермент-замещающую терапию и у пациентов с тяжелым поражением легких и печени [6].

Диагноз БГ следует предположить у пациентов с криптогенной сплено- или гепатомегали-

ей, цитопенией и симптомами поражения костей [40].

Определение активности кислой  $\beta$ -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови является основной современной диагностики БГ (диагноз положительный при снижении активности фермента более 30 %) [39, 40]. Полногеномное секвенирование и морфологический анализ костного мозга не являются основными методами и используются при дифференциальной диагностике в сложных клинических случаях или для научно-анализа [20, 38].

Специфическая энзимотерапия БГ заключается в бессрочном назначении рекомбинантной глюкоцереброзидазы [11]. В настоящее время в РФ зарегистрированы 2 лекарственных средства подобной направленности: «Церезим» и «Вприв» [7, 40].

Болезнь Фабри (БФ) обусловлена мутациями в гене GLA, кодирующего фермент  $\alpha$ -галактозидазу А, дефицит которого приводит к накоплению гликофинголипидов в тканях-мишенях [28]. Несмотря на X-сцепленный рецессивный тип наследования БФ, у 60-70% лиц женского пола, гетерозиготных носителей, тяжесть течения заболевания идентична клинической картине у лиц мужского пола [33]. Продолжительный период времени БФ считалось крайне редкой орфанной патологией. Однако скрининговые исследования, проведенные в Италии и Тайване, показали достаточно высокую ее частоту, составив 1 случай на 2500 новорожденных младенцев мужского пола, имеющих недостаточную активность фермента  $\alpha$ -галактозидазы А и наличие мутаций в гене GLA [7, 12]. Опубликованные результаты привнесли важный вклад в понимание молекулярно-генетических основ БФ. Для повышения диагностирования заболевания во многих странах, включая РФ, было принято решение о проведении скринингового исследования пациентам из отделений гемодиализа, неврологических и кардиологических стационаров.

В настоящее время по клиническим критериям выделяют две формы БФ – классическую, с дебютом в любом возрастном сегменте, и мультисистемным поражением, и неклассическую форму с поздним дебютом, изолированным поражением одной системы органов: головного мозга, сердца или почек [41].

Достаточно весомым клиническим маркером у взрослых, по мнению ведущих экспертов, является наличие у пациентов ангиокератом, представленных в виде небольших, до 5-7 мм образований красного или багрового цвета, плоских или слегка приподнятых над поверхностью кожи, чаще локализованных в нижней ча-

сти живота [42]. Не менее значимым симптомом БФ является хроническая, достаточно выраженная, изнуряющая, жгучая невропатическая боль в конечностях, выявляемая у 70-85 % пациентов [42]. Типичны болевые пароксизмы, возникающие при перемене погоды, лихорадке, физической нагрузке, стрессе, после приема алкоголя, продолжительностью от нескольких секунд до нескольких недель, которые порой купируются только опиоидными анальгетиками [15, 42].

В зарубежных исследованиях нередко БФ относят к болезням малых сосудов [41]. Согласно опубликованных результатов клинических исследований, у пациентов с БФ высок риск развития транзиторных ишемических атак, ишемических и геморрагических инсультов в молодом возрасте [6, 33]. В этой связи необходима осторожность в отношении диагноза БФ у этой категории пациентов в качестве причины развития нарушений мозгового кровообращения.

В структуре соматических нарушений у преобладающего числа больных с БФ в возрастной группе старше 40 лет развивается почечная недостаточность, нередко требующая проведения гемодиализа, формируется гипертрофия миокарда, катаракта и нарушение слуха [6, 17, 20].

Специфичными симптомами БФ у детей, помимо интенсивных невропатических болей, ангиокератом нетипичной локализации и диспепсии, является так называемая «воронкообразная» кератопатия (выявляемая по результатам офтальмоскопии) и нейросенсорная тугоухость [42]. В зарубежных источниках представлена информация о бессимптомных вариантах аритмий, приведены данные о пациентах в возрасте 11-12 лет с преходящими нарушениями мозгового кровообращения у пациентов с БФ. Описаны скелетные аномалии в виде деформаций дистальных отделов межфаланговых суставов пальцев рук с нарушением их подвижности, утолщение концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» с признаками остеопении или остеопороза [3, 41].

Согласно клинических рекомендаций, лабораторное исследование концентрации лизосфинголипида в крови является специфических и надежным методом диагностики БФ [42].

Современное патогенетическое лечение БФ включает фермент-замещающую терапию препаратами «Агалсидаза альфа» и «Агалсидаза бета» [16, 34]. Ведущие эксперты рекомендуют также проводить комплексное симптоматическое лечение, основанное на тщательном клинико-инструментальном мониторинговании с акцентированием внимания на раннем выявлении ведущего патологического паттерна, определяющего тяжесть клинического состоя-

ния, верификации триггеров болевого синдрома с мониторингом степени его выраженности по оценочным шкалам, что позволяет адекватно и персонализировано осуществлять курацию пациентов с БФ, позволяя улучшить качество их жизни и предупредить формирование тяжелой инвалидизации [14, 18, 42].

Таким образом, благодаря достижениям генно-инженерной отрасли с их успешной реали-

зацией в практическое здравоохранение, лечение ряда ранее некурабельных состояний, сопряженных с тяжелой инвалидизацией и высокой летальностью стало реальностью. И основная задача врача – своевременная диагностика заболеваний на основе тщательного анализа клинических проявлений с применением современных методов генетических и лабораторных исследований.

*М.Р. Шаймурзин, И.С. Луцкий*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

### **ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

В настоящем обзоре представлены современные клинико-диагностические аспекты наиболее актуальных форм лизосомных болезней накопления (мукополисахаридозы, сфинголипидозы, гликогенозы). Острота поднимаемой проблемы обусловлена достаточно высокими показателями распространенности в сегменте тезауризмозов с тенденцией к их неуклонному увеличению в различных возрастных группах, достижениями генно-инженерных технологий в патогенетической фермент-заместительной терапии,

оказывающей существенное влияние на диверсификацию заболевания. Своевременная диагностика – до развития тяжелых и необратимых системных и мультисистемных нарушений – является основополагающим в курации данного сегмента болезней накопления.

**Ключевые слова:** мукополисахаридозы, сфинголипидозы, гликогенозы, диагностика, фермент-замещающая терапия.

*M.R. Shaimurzin, I.S. Lutsky*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

### **LYSOSOMAL STORAGE DISEASES IN THE AGE ASPECT: ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES**

This review presents modern clinical and diagnostic aspects of the most relevant forms of lysosomal storage diseases (mucopolysaccharidoses, sphingolipidoses, glycogenoses). The severity of the problem being raised is due to the rather high prevalence rates in the segment of thesaurismoses with a tendency to their steady increase in various age groups, the achievements of genetic engineering technologies in pathogenetic enzyme replace-

ment therapy, which has a significant impact on the diversification of the disease. Timely diagnosis – before the development of severe and irreversible systemic and multisystem disorders – is fundamental in the curation of this segment of accumulation diseases.

**Key words:** mucopolysaccharidoses, sphingolipidoses, glycogenoses, diagnostics, enzyme replacement therapy.

### **ЛИТЕРАТУРА**

- Xu M., Motabar O., Ferrer M., Marugan J.J., Zheng W., Ottinger E.A. Disease models for the development of therapies for lysosomal storage diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2016; 1371 (1): 5-29.
- Nair V., Belanger E.C., Veinot J.P. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. *Cardiovasc Pathol.* 2019; 39: 12-24.
- Das A.M., Lagler F., Beck M., Scarpa M., Lampe C. Lysosomal Storage Diseases: Challenges in Multiprofessional Patient Care with Enzyme Replacement Therapy. *Klin Padiatr.* 2017; 229 (3): 168-174.
- Sestito S., Parisi F., Tallarico V., Tarsitano F., Roppa K., Pensabene L., Chimenz R., Ceravolo G., Calabrò M.P., De Sarro R., Moricca M.T., Bonapace G., Concolino D. Cardiac involvement in Lysosomal Storage Diseases. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020; 34 (4 Suppl. 2): 107-119.

### **REFERENCES**

- Xu M., Motabar O., Ferrer M., Marugan J.J., Zheng W., Ottinger E.A. Disease models for the development of therapies for lysosomal storage diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2016; 1371 (1): 5-29.
- Nair V., Belanger E.C., Veinot J.P. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. *Cardiovasc Pathol.* 2019; 39: 12-24.
- Das A.M., Lagler F., Beck M., Scarpa M., Lampe C. Lysosomal Storage Diseases: Challenges in Multiprofessional Patient Care with Enzyme Replacement Therapy. *Klin Padiatr.* 2017; 229 (3): 168-174.
- Sestito S., Parisi F., Tallarico V., Tarsitano F., Roppa K., Pensabene L., Chimenz R., Ceravolo G., Calabrò M.P., De Sarro R., Moricca M.T., Bonapace G., Concolino D. Cardiac involvement in Lysosomal Storage Diseases. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020; 34 (4 Suppl. 2): 107-119.

5. Martina J.A., Raben N., Puertollano R. SnapShot: Lysosomal Storage Diseases. *Cell*. 2020; 180 (3): 602-602.e1.
6. Пупышев А.Б. 20-е Рабочее совещание Европейской исследовательской группы по лизосомным болезням на тему «Лизосомные болезни накопления: проблемы нейродегенерации и новые терапевтические возможности» (Неаполь, Италия, 1-4 октября 2015 г. Журнал неврологии и психиатрии. 2016; 5: 125-129.
7. Новиков П.В. Лизосомные болезни накопления – актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 4: 4-9.
8. Ries M. Enzyme replacement therapy and beyond-in memoriam. Roscoe O. Brady, M.D. (1923-2016) *J Inherit Metab Dis*. 2017; 40 (3): 343-356.
9. D'Arco F., Hanagandi P., Ganau M., Krishnan P., Taranath A. Neuroimaging Findings in Lysosomal Disorders: 2018 Update *Top Magn Reson Imaging*. 2018; 27 (4): 259-274.
10. Nascimbeni F., Dionisi Vici C., Vespasiani Gentilucci U., Angelico F., Nobili V., Petta S., Valenti L. AISF update on the diagnosis and management of adult-onset lysosomal storage diseases with hepatic involvement.; AISF Rare Diseases Committee. *Dig Liver Dis*. 2020; 52 (4): 359-367.
11. Kleppin S. Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Diseases. *J Infus Nurs*. 2020; 43 (5): 243-245.
12. Burlina A.B., Polo G., Salviati L., Duro G., Zizzo C., Dardis A., Bembi B., Cazzorla C., Rubert L., Zordan R., Desnick R.J., Burlina A.P. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *J Inherit Metab Dis*. 2018; 41 (2): 209-219.
13. Peters H., Ellaway C., Nicholls K., Reardon K., Szer J. Treatable lysosomal storage diseases in the advent of disease-specific therapy. *Intern Med J*. 2020; 50 Suppl 4: 5-27.
14. Leal A.F., Espejo-Mojica A.J., Sánchez O.F., Ramírez C.M., Reyes L.H., Cruz J.C., Alméciga-Díaz C.J. Lysosomal storage diseases: current therapies and future alternatives. *J Mol Med (Berl)*. 2020; 98 (7): 931-946.
15. Grzeszczak W., Franek E., Szypowska A., Filipow W., Zięba M., Kabcz P., Więckowska B. The incidence rate of hospitalized lysosomal storage diseases in Poland in 2013-2015 based on data from the National Health Fund. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2021; 27 (3): 191-198.
16. Kohler L., Puertollano R., Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics*. 2018; 15 (4): 928-942.
17. Li M. Enzyme Replacement Therapy: A Review and Its Role in Treating Lysosomal Storage Diseases. *Pediatr Ann*. 2018 1; 47 (5): e191-e197.
18. Sheth J., Nair A. Treatment for Lysosomal Storage Disorders. *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (40): 5110-5118.
19. Tuttolomondo A. Treatment of Lysosomal Storage Disorders (LSDs). *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (40): 5087-5088.
20. Pradhan D., Varma N., Gami A., Hura K.S., Mohanty S.K. Lysosomal storage disorders: Morphologic appraisal in Indian population. *J Cancer Res Ther*. 2017; 13 (3): 442-445.
21. Arunkumar N., Langan T.J., Stapleton M., Kubaski F., Mason R.W., Singh R., Kobayashi H., Yamaguchi S., Suzuki Y., Orii K., Orii T., Fukao T., Tomatsu S. Newborn screening of mucopolysaccharidoses: past, present, and future. *J Hum Genet*. 2020; 65 (7): 557-567.
22. Ballabio A. The awesome lysosome. *EMBO Mol Med*. 2016; 8 (2): 73-6.
23. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мукополисахаридоза I типа (синдром Гурлер) (утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015 г.). Под ред. Баранова А.А.; 2015. 15.
24. Roca C., Motas S., Marcó S., Ribera A., Sánchez V., Sánchez X., Bertolin J., León X., Pérez J., Garcia M., Villacampa P., Ruberte J., Pujol A., Haurigot V., Bosch F. Disease correction by AAV-mediated gene therapy in a new mouse model of mucopolysaccharidosis type IIID. *Hum Mol Genet*. 2017; 26 (8): 1535-1551.
25. Kılıç M., Dursun A., Coşkun T., Tokatlı A., Özgül R.K., Yücel-Yılmaz D., Karaca M., Doğru D., Alehan D.,
5. Martina J.A., Raben N., Puertollano R. SnapShot: Lysosomal Storage Diseases. *Cell*. 2020; 180 (3): 602-602.
6. Pupyshv A.B. 20-ye Rabocheye soveshchaniye Yevropeyskoy issledovatel'skoy gruppy po lizosomnym bolezniam na temu «Lizosomnye bolezni nakopleniya: problemy neyrodegeneratsii i novyye terapevticheskiye vozmozhnosti» *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016; 116 (5): 125-129 (in Russian).
7. Novikov P.V. Lizosomnye bolezni nakopleniya – aktual'naya problema pediatrii i sovremennyye vozmozhnosti patogeneticheskogo lecheniya [Lysosomal storage diseases are an urgent problem of pediatrics and modern possibilities of pathogenetic treatment] *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014; 4: 4-9 (in Russian).
8. Ries M. Enzyme replacement therapy and beyond-in memoriam. Roscoe O. Brady, M.D. (1923-2016) *J Inherit Metab Dis*. 2017; 40 (3): 343-356.
9. D'Arco F., Hanagandi P., Ganau M., Krishnan P., Taranath A. Neuroimaging Findings in Lysosomal Disorders: 2018 Update *Top Magn Reson Imaging*. 2018; 27 (4): 259-274.
10. Nascimbeni F., Dionisi Vici C., Vespasiani Gentilucci U., Angelico F., Nobili V., Petta S., Valenti L. AISF update on the diagnosis and management of adult-onset lysosomal storage diseases with hepatic involvement.; AISF Rare Diseases Committee. *Dig Liver Dis*. 2020; 52 (4): 359-367.
11. Kleppin S. Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Diseases. *J Infus Nurs*. 2020; 43 (5): 243-245.
12. Burlina A.B., Polo G., Salviati L., Duro G., Zizzo C., Dardis A., Bembi B., Cazzorla C., Rubert L., Zordan R., Desnick R.J., Burlina A.P. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *J Inherit Metab Dis*. 2018; 41 (2): 209-219.
13. Peters H., Ellaway C., Nicholls K., Reardon K., Szer J. Treatable lysosomal storage diseases in the advent of disease-specific therapy. *Intern Med J*. 2020; 50 Suppl 4: 5-27.
14. Leal A.F., Espejo-Mojica A.J., Sánchez O.F., Ramírez C.M., Reyes L.H., Cruz J.C., Alméciga-Díaz C.J. Lysosomal storage diseases: current therapies and future alternatives. *J Mol Med (Berl)*. 2020; 98 (7): 931-946.
15. Grzeszczak W., Franek E., Szypowska A., Filipow W., Zięba M., Kabcz P., Więckowska B. The incidence rate of hospitalized lysosomal storage diseases in Poland in 2013-2015 based on data from the National Health Fund. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2021; 27 (3): 191-198.
16. Kohler L., Puertollano R., Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics*. 2018; 15 (4): 928-942.
17. Li M. Enzyme Replacement Therapy: A Review and Its Role in Treating Lysosomal Storage Diseases. *Pediatr Ann*. 2018 1; 47 (5): e191-e197.
18. Sheth J., Nair A. Treatment for Lysosomal Storage Disorders. *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (40): 5110-5118.
19. Tuttolomondo A. Treatment of Lysosomal Storage Disorders (LSDs). *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (40): 5087-5088.
20. Pradhan D., Varma N., Gami A., Hura K.S., Mohanty S.K. Lysosomal storage disorders: Morphologic appraisal in Indian population. *J Cancer Res Ther*. 2017; 13 (3): 442-445.
21. Arunkumar N., Langan T.J., Stapleton M., Kubaski F., Mason R.W., Singh R., Kobayashi H., Yamaguchi S., Suzuki Y., Orii K., Orii T., Fukao T., Tomatsu S. Newborn screening of mucopolysaccharidoses: past, present, and future. *J Hum Genet*. 2020; 65 (7): 557-567.
22. Ballabio A. The awesome lysosome. *EMBO Mol Med*. 2016; 8 (2): 73-6.
23. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu mukopolisakharidoza I tipa (sindrom Gurler) [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of mucopolysaccharidosis type I (Gurler syndrome)] (approved at the XVIII Congress of Russian Pediatricians "Actual Problems of Pediatrics" on February 14, 2015). Ed. Baranov A.A. 2015.15 (in Russian).
24. Roca C., Motas S., Marcó S., Ribera A., Sánchez V., Sánchez X., Bertolin J., León X., Pérez J., Garcia M., Villacampa P., Ruberte J., Pujol A., Haurigot V., Bosch F. Disease correction by AAV-mediated gene therapy in a new mouse model of mucopolysaccharidosis type IIID. *Hum Mol Genet*. 2017; 26 (8): 1535-1551.

- Kadayıfçılar S., Genç A., Turan-Dizdar H., Gönültaş B., Savcı S., Sağlam M., Aksoy C., Arslan U., Sivri H.S. Genotypic-phenotypic features and enzyme replacement therapy outcome in patients with mucopolysaccharidosis VI from Turkey. *Am J Med Genet A*. 2017; 173 (11): 2954-2967.
26. Chen H.H., Sawamoto K., Mason R.W., Kobayashi H., Yamaguchi S., Suzuki Y., Orii K., Orii T., Tomatsu S. J Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses; past, present, and future. *Hum Genet*. 2019; 64 (11): 1153-1171.
27. Holtz M., Montaña A.M., Sly W.S. Association between mucopolysaccharidosis Type VII and hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 55 (3): 416-417.
28. Захарова И.Н., Горьяйнова А.Н., Майкова И.Д. и др. Лизосомные болезни накопления липидов у детей. *Медицинский совет*. 2016; 1: 128-135.
29. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе (Рассмотрены на VII съезде Российского общества медицинских генетиков в Санкт Петербурге (19-23 мая 2015 г.) и утверждены председателем РОМГ, академиком РАН Е.К. Гинтером). 2015. 53.
30. Басаргина Е.Н., Архипова Е.Н., Ермоленко В.С. Болезнь Помпе – новый взгляд на проблему. *Фарматека. Педиатрия*. 2014; 1: 29-32.
31. Басаргина Е.Н., Жарова О.П. и др. Опыт применения ферментозаместительной терапии рекомбинантной человеческой кислой альфа-глюкозидазой у детей с инфантильной формой болезни Помпе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013; 6: 58-66.
32. Никитин С.С., Ковальчук М.О. и др. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России. *Нервно-мышечные болезни*. 2014; 1: 62-68.
33. Benz K., Hahn P., Hanisch M., Lücke K., Lücke T., Jackowski J. Systematic review of oral and craniofacial findings in patients with Fabry disease or Pompe disease. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2019; 57 (9): 831-838.
34. Grassi S., Chiricozzi E., Mauri L., Sonnino S., Prinetti A. Sphingolipids and neuronal degeneration in lysosomal storage disorders. *J Neurochem*. 2019; 148 (5): 600-611.
35. Lad M., Thomas R.H., Anderson K., Griffiths T.D. Niemann-Pick type C: contemporary diagnosis and treatment of a classical disorder. *Pract Neurol*. 2019; 19 (5): 420-423.
36. Evans W.R.H., Hendriksz C.J. Niemann-Pick type C disease – the tip of the iceberg? A review of neuropsychiatric presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull*. 2017; 41: 109-14.
37. Болезнь Ниманна-Пика типа С. Методические рекомендации. Под ред. Батышевой Т.Т.; 2014. 21.
38. Лукина К.А. Клинические и молекулярные факторы, ассоциированные с поражением костно-суставной системы при болезни Гоше I типа: дис...канд. мед. наук. М.: 2013. 142.
39. Kaplan P., Baris H., De Meirleir L. et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2013; 172 (4): 447-58.
40. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Гоше (Утверждены на заседании Профильной комиссии по специальности «Гематология» в рамках производственного совещания «Конференция: лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования» в ноябре 2014). Под ред. Савченко В.Г.; 2014. 21.
41. Regenbogen C., Braunisch M.C., Schmaderer C., Heemann U. Fabry disease: what the cardiologist should consider in non-cardiac screening, diagnosis, and management-narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021; 11 (2): 661-671.
42. Болезнь Фабри. Клинические рекомендации. Разработчик: Ассоциация медицинских генетиков. Союз педиатров России. 2019. 53.
25. Kılıç M., Dursun A., Coşkun T., Tokatlı A., Özgül R.K., Yücel-Yılmaz D., Karaca M., Doğru D., Alehan D., Kadayıfçılar S., Genç A., Turan-Dizdar H., Gönültaş B., Savcı S., Sağlam M., Aksoy C., Arslan U., Sivri H.S. Genotypic-phenotypic features and enzyme replacement therapy outcome in patients with mucopolysaccharidosis VI from Turkey. *Am J Med Genet A*. 2017; 173 (11): 2954-2967.
26. Chen H.H., Sawamoto K., Mason R.W., Kobayashi H., Yamaguchi S., Suzuki Y., Orii K., Orii T., Tomatsu S. J Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses; past, present, and future. *Hum Genet*. 2019; 64 (11): 1153-1171.
27. Holtz M., Montaña A.M., Sly W.S. Association between mucopolysaccharidosis Type VII and hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 55 (3): 416-417.
28. Zakharova I.N., Goryaynova A.N., Maikova I.D. et al. Lizosomnyye bolezni nakopleniya lipidov u detey [Lysosomal lipid accumulation diseases in children]. *Medical advice*. 2016; 1: 128-135 (in Russian).
29. Klinicheskiye rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi patsiyentam s boleznyu Pompe [Clinical guidelines for the provision of medical care to patients with Pompe disease] (Considered at the VII Congress of the Russian Society of Medical Geneticists in St. Petersburg (May 19-23, 2015) and approved by the Chairman of the ROMG, Academician of the Russian Academy of Sciences E.K. Ginter). 2015.53 (in Russian).
30. Basargina E.N., Arkhipova E.N., Ermolenko V.S. Pompe – novyy vzglyad na problem [Pompe disease – a fresh look at the problem] *Pharmateca. Pediatrics*. 2014; 1: 29-32 (in Russian).
31. Basargina E.N., Zharova O.P. et al. Opyt primeneniya fermentozamestitel'noy terapii rekombinantnoy chelovecheskoy kisloy al'fa-glyukozidazoy u detey s infantil'noy formoy bolezni Pompe. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2013; 6: 58-66.
32. Nikitin S.S., Kovalchuk M.O. et al. Bolezn' Pompe s pozdnim nachalom: pervoye klinicheskoye opisaniye v Rossii. *Neuromuscular diseases*. 2014; 1: 62-68 (in Russian).
33. Benz K., Hahn P., Hanisch M., Lücke K., Lücke T., Jackowski J. Systematic review of oral and craniofacial findings in patients with Fabry disease or Pompe disease. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2019; 57 (9): 831-838.
34. Grassi S., Chiricozzi E., Mauri L., Sonnino S., Prinetti A. Sphingolipids and neuronal degeneration in lysosomal storage disorders. *J Neurochem*. 2019; 148 (5): 600-611.
35. Lad M., Thomas R.H., Anderson K., Griffiths T.D. Niemann-Pick type C: contemporary diagnosis and treatment of a classical disorder. *Pract Neurol*. 2019; 19 (5): 420-423.
36. Evans W.R.H., Hendriksz C.J. Niemann-Pick type C disease – the tip of the iceberg? A review of neuropsychiatric presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull*. 2017; 41: 109-14.
37. Bolezn' Nimanna-Pika tipa S. Methodical recommendations. Ed. Batysheva T.T.; 2014. 21 (in Russian).
38. Lukina K.A. Klinicheskie i molekulyarnye faktory, asotsiirovannye s porazheniem kostno-sustavnoi sistemy pri bolezni Goshe I tipa: dis...kand. med. nauk. M.: 2013. 142 (in Russian).
39. Kaplan P., Baris H., De Meirleir L. et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2013; 172 (4): 447-58.
40. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Goshe (Utverzhdeny na zasedanii Profil'noi komisii po spetsial'nosti «Gematologiya» v ramkakh proizvodstvennogo soveshchaniya «Konferentsiya: leikozy i limfomy. Terapiya i fundamental'nye issledovaniya» v noyabre 2014). Pod red. Savchenko V.G.; 2014. 21 (in Russian).
41. Regenbogen C., Braunisch M.C., Schmaderer C., Heemann U. Fabry disease: what the cardiologist should consider in non-cardiac screening, diagnosis, and management-narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021; 11 (2): 661-671.
42. Bolezn' Fabri. Klinicheskiye rekomendatsii. Razrabotchik: Assotsiatsiya meditsinskikh genetikov. Soyuz pediatrov Rossii. 2019. 53 (in Russian).