

# Дефицит лизосомной кислой липазы — орфанное заболевание в практике педиатра

Д.м.н. Т.А. Бокова<sup>1,2</sup>, к.м.н. Е.В. Чибрина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>ГБУЗ МО ДКМЦМО, Мытищи

## РЕЗЮМЕ

В статье представлено клиническое наблюдение семейного случая редкой аутосомно-рецессивной лизосомной болезни накопления — дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ). Причиной ДЛКЛ являются мутации в гене лизосомной кислой липазы А (LIPA), кодирующей лизосомную кислотную липазу (ЛКЛ) — фермент, ответственный за гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов, которые доставляются в лизосомы. В результате снижения или полного отсутствия активности ЛКЛ эфиры холестерина и триглицериды не подвергаются гидролизу и накапливаются в лизосомах клеток организма, включая макрофаги, эндотелиальные клетки, гепатоциты. Этот процесс может привести к ускоренному развитию атеросклероза, печеночной недостаточности и преждевременной смерти. ДЛКЛ имеет крайне вариабельную клиническую картину и может протекать без явных клинических симптомов до момента обращения пациента к врачу с другой патологией или в рамках плановой диспансеризации. Например, у наших пациентов заболевание было заподозрено при обращении в стационар с диагнозом «острый обструктивный бронхит», когда были выявлены повышенные ферменты печени, дислипидемия и гепатомегалия в обоих случаях. Поскольку ДЛКЛ может привести к летальному исходу даже при длительно стабильном состоянии, важно идентифицировать пораженных пациентов на ранней стадии и лечить их соответствующим образом с помощью заместительной ферментной терапии. ДЛКЛ следует подозревать у пациентов с дислипидемией (низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности) в сочетании с повышенным уровнем ферментов печени или гепатомегалией.

**Ключевые слова:** дефицит лизосомной кислой липазы, лизосомная кислая липаза, орфанное заболевание, болезнь накопления, болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина.

**Для цитирования:** Бокова Т.А., Чибрина Е.В. Дефицит лизосомной кислой липазы — орфанное заболевание в практике педиатра. РМЖ. 2021;4:31–34.

## ABSTRACT

**Lysosomal acid lipase deficiency — orphan disease in the practice of pediatricians**

T.A. Bokova<sup>1,2</sup>, E.V. Chibrina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>3</sup>Children's Clinical Multidisciplinary Center of the Moscow Region, Mytishchi

This article presents a family clinical case of a rare lysosomal storage disease in autosomal recessive manner — lysosomal acid lipase deficiency (LALD). LALD is caused by mutations in the lysosomal acid lipase A (LIPA) gene encoding lysosomal acid lipase (LCL), an enzyme responsible for the hydrolysis of cholesterol esters and triglycerides that are delivered to lysosomes. As a result of a decrease or complete absence of LCL activity, cholesterol esters and triglycerides are not hydrolyzed and accumulate in the lysosomes of the body's cells, including macrophages, endothelial cells, and hepatocytes. This can lead to accelerated development of atherosclerosis, liver failure, and untimely death. LALD has an extremely variable clinical picture and can occur without the presence of obvious clinical signs until the patient goes to the doctor with another pathology or as part of a routine medical examination. For instance, in our patients, the disease was suspected upon admitting to the hospital with a diagnosis of acute obstructive bronchitis, when elevated liver enzymes, dyslipidemia and hepatomegaly were detected in both cases. Since LALD can be fatal even in patients with a long-term stable condition, it is important to identify patients with disease at an early stage and treat them appropriately with enzyme replacement therapy. LALD should be suspected in patients with dyslipidemia (low level of high-density lipoprotein cholesterol and high level of low-density lipoprotein cholesterol) in combination with elevated liver enzymes or hepatomegaly.

**Keywords:** lysosomal acid lipase deficiency, lysosomal acid lipase, orphan disease, storage disease, Wolman disease, cholesterol ester storage disease.

**For citation:** Bokova T.A., Chibrina E.V. Lysosomal acid lipase deficiency — orphan disease in the practice of pediatricians. RMJ. 2021;4:31–34.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема ранней диагностики и возможности патогенетического лечения редких (орфанных) заболеваний во всем мире, включая нашу страну, является чрезвычайно актуальной. На сегодняшний день открыто около 6–7 тысяч

редких заболеваний, и в медицинской литературе регулярно описываются новые [1]. Большинство из них наследуются и вызваны изменениями или дефектами генов (мутациями), другие могут быть приобретены в результате неблагоприятных воздействий окружающей среды

и токсичных условий. Несмотря на различную клиническую картину орфанных заболеваний, пациентов объединяет общая проблема: в силу целого ряда препятствий диагностика заболевания, а значит, и возможность начала патогенетического лечения, крайне затруднены. Например, для одной трети людей с редкими заболеваниями постановка точного диагноза может длиться от 1 года до 14 лет [2]. Пациентам часто приходится преодолевать длинный путь, чтобы наконец найти врача, который знает об их заболевании и может оказать квалифицированную помощь, а затраты, связанные с этим поиском, могут быть колоссальными.

Задача своевременной диагностики и лечения редких болезней особенно актуальна для педиатрии, в частности для врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь детскому населению, в связи с тем что более 50% орфанных заболеваний манифестируют уже в детстве [1]. Однако нередки случаи, когда болезнь практически бессимптомно прогрессирует до взрослого возраста и проявляется уже необратимыми поражениями органов и систем.

Доступность современных и высокочувствительных способов диагностики многих редких наследственных болезней (молекулярно-генетические исследования, энзимодиагностика и др.) позволяет практикующим врачам сократить диагностический путь «редкого» пациента и быстрее поставить диагноз, что, безусловно, сказывается на эффективности лечения, так как заболевание не успевает прогрессировать до необратимых состояний.

В Российской Федерации редкими (орфанными) принято считать заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев на 100 000 населения. Впервые на государственном уровне понятие редких (орфанных) заболеваний введено Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

## Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ)

Код этого заболевания в МКБ-10: *E75.5 Другие нарушения накопления липидов*. ДЛКЛ — редкая наследственная лизосомная болезнь накопления, которая может поражать людей всех возрастов (первые клинические проявления зарегистрированы от рождения до 68 лет) и имеет крайне вариабельную клиническую картину. Наследуется заболевание по аутосомно-рецессивному типу наследования, его распространенность составляет 1:40 000–1:300 000, по мировым данным [3], при этом ожидаемая частота встречаемости в Российской Федерации — 1:100 000 [4].

В основе заболевания лежит нарушение активности лизосомной кислой липазы (ЛКЛ), обусловленное мутациями в гене липазы А (*LIPA*). ЛКЛ является единственным известным ферментом, активным при кислом pH в лизосоме, под действием которого сложные эфиры холестерина (ХС) и триглицериды подвергаются гидролизу с образованием свободных жирных кислот и свободного ХС в клетке. Существенная роль ЛКЛ в метаболизме липидов была подтверждена на мышцах и людях с ДЛКЛ. Недавние исследования выявили регулируемую роль липолитических продуктов лизосомного гидролиза липидов в катаболических, анаболических и сигнальных путях [5].

ДЛКЛ характеризуется минимальной остаточной активностью ЛКЛ у детей и взрослых, приводящей к серьезному нарушению способности гидролизовать сложные эфиры ХС и триглицериды, а также полным отсутствием активности ЛКЛ у младенцев, что вызывает более быстро прогрессирующее и смертельное течение болезни в очень раннем возрасте. Внутриклеточное накопление липидов по всему организму вызывает многочисленные и крайне разнообразные клинические проявления [6], которые зависят от формы ДЛКЛ и имеют сходство с клинической картиной многих других заболеваний, как редких, так и часто встречающихся в клинической практике.

## Форма ДЛКЛ

**Инфантильная форма ДЛКЛ** (в литературе описанная как болезнь Вольмана) — ультраредкая, стремительно прогрессирующая форма заболевания, приводящая к преждевременной смерти обычно в течение первых 6 мес. жизни. Преобладающими клиническими признаками инфантильной формы ДЛКЛ являются ранняя задержка роста и тяжелое поражение печени, о чем свидетельствует увеличение печени, повышение уровня трансаминаз, гипербилирубинемия, коагулопатия и гипоальбуминемия, а также синдром активации макрофагов, которые вносят основной вклад в раннюю смертность. Синдром мальабсорбции также часто встречается у младенцев с ДЛКЛ. Обычно причиной госпитализации таких детей в первые месяцы жизни являются такие симптомы, как персистирующая рвота, диарея, проблемы со вскармливанием, задержка физического развития вследствие гипотрофии [7]. Для этой формы болезни характерны кальцификация и увеличение надпочечников [8].

Наиболее часто встречающаяся **форма ДЛКЛ у детей и взрослых** (в литературе описана как болезнь накопления эфиров холестерина), напротив, не обладает яркой манифестацией. Диагноз может быть заподозрен при посещении врача с жалобами на расстройства ЖКТ (абдоминальные боли, диарея), при плановой диспансеризации (выявление в биохимическом анализе крови синдрома цитолиза), а также при проведении УЗИ брюшной полости, когда может быть зафиксировано увеличение печени. Маркерами заболевания являются гепатомегалия, признаки стеатоза, а также изменения в биохимическом анализе крови, такие как повышение уровней трансаминаз (аланинаминотрансферазы, АЛТ, и аспартатаминотрансферазы, АСТ) и нарушения липидного спектра — повышение общего ХС, липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов и снижение липопротеинов высокой плотности (ЛВП) в сыворотке крови. Помимо вышеперечисленного у пациентов часто наблюдается спленомегалия и симптомы гиперспленизма (анемия, тромбоцитопения и пр.), возможно раннее развитие атеросклероза сосудов. Несмотря на то, что в первые годы жизни болезнь зачастую протекает бессимптомно, в дальнейшем почти у всех больных уже в молодом возрасте ДЛКЛ приводит к фиброзу, а затем и к циррозу печени, что может потребовать трансплантации печени. По данным ряда авторов, в среднем время от появления первых признаков заболевания до документального подтверждения фиброза, цирроза и дальнейшей необходимости трансплантации печени занимает 3,1 года [9–11].

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Без настороженности и информированности врача о заболевании заподозрить ДЛКЛ может быть затруднительно в связи со схожестью клинической картины с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и многими другими заболеваниями печени и сердечно-сосудистой системы. Основным диагностическим методом является энзимодиагностика — определение активности фермента ЛКЛ в сухих пятнах крови. Сочетание клинической картины и резко сниженной активности фермента кислой липазы позволяет установить диагноз ДЛКЛ. При этом возможно проведение дополнительного, молекулярно-генетического исследования и поиск мутаций в гене *LIPA* путем секвенирования [4].

Модификации диеты, гиполипидемические препараты, а также трансплантация печени не доказали своей эффективности при лечении и предотвращении прогрессирования ДЛКЛ, так как ничто из вышеперечисленного не влияет на основополагающую причину заболевания. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ДЛКЛ изучена недостаточно и, как известно, связана с многочисленными осложнениями [6, 8, 9]. В настоящее время разработано патогенетическое лечение — постоянная ферментная заместительная терапия препаратом себелипаза альфа — рекомбинантной человеческой ЛКЛ, улучшающей метаболизм липидов у пациентов всех возрастов [11–13].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Для наглядности приводим пример из клинической практики — семейный случай. Всего в семье четыре ребенка, все женского пола. ДЛКЛ диагностирован у двух сестер, третья девочка является носителем, четвертая здорова.

Девочка А., 2016 г. р. (4 года 7 мес.) в январе 2020 г. была госпитализирована в стационар по месту жительства с диагнозом «острый обструктивный бронхит». При обследовании в биохимическом анализе крови выявлено повышение АЛТ до 263,4 Ед/л и АСТ до 233,2 Ед/л (при норме <40 Ед/л). Ребенку назначен препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на один месяц с последующим контролем биохимических показателей в динамике. После курса терапии уровень АЛТ составил 171,8 Ед/л, АСТ — 223,4 Ед/л.

*Данные анамнеза:* девочка из многодетной семьи, родилась от второй нормально протекавшей беременности, вторых срочных родов, с массой тела 3780 г, длиной 54 см. Период раннего развития не отмечен какими-либо особенностями. Перенесенные заболевания: частые ОРВИ, острый бронхит, ларинготрахеит. Травм и операций не было. Консультирована инфекционистом, проведено исследование на маркеры вирусных гепатитов А, В и С, антитела не обнаружены, выявлены положительные антитела класса IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна — Барр высокой avidности (76%), антитела класса IgG к *Toxoplasma gondii* (avidность 72%). ПЦР-диагностика: ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна — Барр не выявлено.

Одновременно со старшей сестрой в январе 2020 г. с диагнозом «острый бронхит» в стационар по месту жительства была госпитализирована и младшая сестра А., 2019 г. р. (1 год 5 мес.), у которой при обследовании также были выявлены гепатоспленомегалия и синдром цитолиза — повышение уровня АЛТ до 119,4 Ед/л и АСТ до 80,1 Ед/л. На фоне месячного приема УДХК сохранялась

гиперферментемия (в динамике уровень АЛТ 99,3 Ед/л, АСТ 97,2 Ед/л). Анамнез жизни: девочка от третьей беременности, третьих срочных родов, вес при рождении 3550 г, длина 52 см. В течение периода раннего развития, как и у старшей сестры, особенностей не отмечено. Перенесенные заболевания: ОРВИ, острый бронхит. Операций, травм не было.

Установлено, что у двоюродного брата девочек по материнской линии выявлена гепатомегалия, он не обследован, периодически принимает препараты УДХК.

Сестры консультированы гастроэнтерологом и направлены на стационарное обследование с диагнозом «гепатит неуточненный» для дообследования и уточнения диагноза.

Старшая сестра А., 2016 г. р., девочка пониженного питания (вес 19,0 кг, рост 111 см, индекс массы тела 15,4 кг/м<sup>2</sup>). При физикальном обследовании выявлено увеличение печени (+4 см). В биохимическом анализе крови обнаружено повышение маркеров цитолиза, внутри- и внепеченочного холестаза: АЛТ 363,4 Ед/л при норме <40 Ед/л, АСТ 294,5 Ед/л при норме <40 Ед/л, щелочная фосфатаза 395,6 Ед/л при норме 156–369 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 66,2 Ед/л при норме <18 Ед/л. Общий билирубин в пределах нормы, креатинин 35 мкмоль/л (норма 9–32 мкмоль/л), общий белок 84,2 г/л (норма 56–75 г/л). Белковые фракции (электрофорез): альбумин 50 г/л (норма 30,5–48,9 г/л), альфа-1-глобулины, альфа-2-глобулины в пределах референсных значений, бета-глобулины 8,3 г/л (норма 5,3–7,9 г/л), гамма-глобулины 12 г/л (норма 4,2–8,8 г/л). С-реактивный белок не повышен (0,4 мг/л). В липидограмме крови отмечается гиперхолестеринемия: общий ХС 5,81 ммоль/л (норма 2,9–5,18 ммоль/л), триглицериды 1,93 ммоль/л (норма 0,4–1,24 ммоль/л), ХС-ЛНП по Фривальду 4,23 ммоль/л (норма <4 ммоль/л), ХС-ЛВП 0,71 ммоль/л (норма >1,1 ммоль/л). Маркеры аутоиммунного воспаления печени, церулоплазмин, показатели обмена железа, альфа-фетопротеин, альфа-1-антитрипсин — без отклонений от нормы. При проведении УЗИ брюшной полости отмечено увеличение правой доли печени (113 мм при норме до 80 мм) и селезенки (100 мм при норме до 83 мм), а также увеличение мезентериальных лимфатических узлов до 12×6 мм. По заключению УЗИ у ребенка выявлены: гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы.

Младшая сестра А., 2019 г. р., правильного телосложения, пониженного питания (вес 10,0 кг при росте 77 см, индекс массы тела 16,9 кг/м<sup>2</sup>). Пальпируется край печени. В биохимическом анализе крови: АЛТ 94,2 Ед/л, АСТ 126,1 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 20,4 Ед/л, щелочная фосфатаза 428 Ед/л. При исследовании липидного профиля: общий ХС 4,54 ммоль/л, триглицериды 1,86 ммоль/л, ХС-ЛВП 0,57 ммоль/л, ХС-ЛНП 3,12 ммоль/л. Маркеры аутоиммунного воспаления печени, церулоплазмин, показатели обмена железа, альфа-фетопротеин, альфа-1-антитрипсин — без отклонений от нормы. При проведении УЗИ брюшной полости отмечено увеличение левой и правой долей печени: размер левой доли 60 мм (норма до 41 мм), правой — 95 мм (норма до 65 мм), увеличение головки поджелудочной железы (15 мм), а также увеличение селезенки (размер 70×32 мм). Заключение: гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, перегиб желчного пузыря в шейке.

Учитывая наличие гепатоспленомегалии, синдрома цитолита, дислипидемии IIb типа, семейный характер изменений, было принято решение об отправке сухих пятен крови в лабораторию молекулярной генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для определения активности ЛКЛ. В результате энзимодиагностики было выявлено резкое снижение активности фермента у старшей и младшей сестер: 0,005 и 0,021 соответственно при норме >0,07 нмоль 4 МУ/диск/1ч.

В ходе дальнейшего молекулярно-генетического исследования у обеих сестер была обнаружена мутация с.894G>A (патогенный нуклеотидный вариант chr10:90982268C>T) в гомозиготном состоянии в экзоне 08 гена *LIPA*, приводящая к синонимичному варианту р.Q298Q, нарушающему канонический сайт сплайсинга. Также установлено, что оба родителя имеют данный тип мутации в гетерозиготном состоянии, старшая сестра девочек фенотипически здорова и является гетерозиготным носителем, у младшей сестры мутаций не обнаружено.

Таким образом, принимая во внимание данные клинической симптоматики, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, результаты проведенной энзимодиагностики и молекулярно-генетического анализа, у двух из четырех сестер в семье подтвержден диагноз «Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь накопления эфиров холестерина».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы — хроническое прогрессирующее, жизнеугрожающее наследственное заболевание, в 100% случаев приводящее к летальному исходу у младенцев [14], а у детей и взрослых ассоциированное с риском развития необратимых поражений печени (цирроз печени, печеночная недостаточность) и органов сердечно-сосудистой системы (инсульт, инфаркт миокарда) [3] по причине постоянного внутриклеточного накопления сложных эфиров ХС и триглицеридов во всех тканях организма. Непрерывное прогрессирование заболевания приводит к стойким полиорганным нарушениям, осложнениям и повышению риска преждевременной смерти [15]. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует скрытый, практически бессимптомный характер течения заболевания у пациентов с формой ДЛКЛ у детей и взрослых (болезнь накопления эфиров холестерина) до момента их госпитализации с интеркуррентным заболеванием. В данном случае диагностический поиск длился меньше года, что для пациента с орфанным заболеванием считается скорее исключением, чем правилом, так как общеизвестно, что в основном путь «редкого» пациента к своему диагнозу занимает много лет [2].

Таким образом, отсутствие специфических симптомов, латентное течение заболевания, его жизнеугрожающий характер и наличие доступной в Российской Федерации патогенетической терапии являются факторами, требующими высокого уровня информированности, осведомленности врачебного сообщества о клинических признаках и симптомах ДЛКЛ, а также повышенной настороженности к заболеванию. Необходимо включать ДЛКЛ в дифференциальную диагностику схожих по клинической картине заболеваний (гепатиты неясной (неуточненной) этиологии, криптогенный цирроз, НАЖБП, гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии, метаболический синдром, болезнь Вильсона и др.), тем более что существует простой и точный тест, который позволяет подтвердить либо исключить заболевание [16].

## Литература

1. Orphanet. About rare disease. (Electronic resource.) URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutRareDiseases.php?lng=EN](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN) (access date: 21.01.2021).
2. Földvári A., Szy I., Sándor J. et al. Diagnostic delay of rare diseases in Europe and in Hungary. *Orv. Hetil.* 2012;153(30):1185–1190.
3. Bernstein D.L., Hulkova H., Bialer M.G. et al. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013;58:1230–1243.
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям. *Педиатрическая фармакология.* 2016;13(3):240–243. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S. et al. Lysosomal acid lipase deficiency: clinical guidelines for the provision of medical care to children. *Pediatric Pharmacology.* 2016;13(3):240–243 (in Russ.).]
5. Li F., Zhang H. Lysosomal acid lipase in lipid metabolism and beyond. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2019;39(5):850–856.
6. Malinová V., Balwani M., Sharmaet R. et al. Sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency: 5-year treatment experience from a phase 2 open-label extension study. *Liver Int.* 2020;40(9):2203–2214.
7. Vijay S., Brassier A., Ghosh A. et al. Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):13.
8. Jones S.A., Valayannopoulos V., Schneider E. et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med.* 2016;18(5):452–458.
9. Burton B.K., Silliman N., Marulkar S. Progression of liver disease in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(7):1211–1214.
10. Reiner Z., Guardamagna O., Nair D. et al. Lysosomal acid lipase deficiency — an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis.* 2014;235(1):21–30.
11. Rader D.J. Lysosomal acid lipase deficiency — a new therapy for a genetic lipid disease. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1071–1073.
12. Quinn A.G., Burton B., Deegan P. et al. Sustained elevations in LDL cholesterol and serum transaminases from early childhood are common in lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2014;111:89.
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Канума. Рег. номер ЛП-004513 от 31.10.2017. (Электронный ресурс.) URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=f2ab2b81-a14a-463b-9979-f7fbb0aae190&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f2ab2b81-a14a-463b-9979-f7fbb0aae190&t=) (дата обращения: 21.01.2021). [Instructions for the medical use of the drug Kanum. Reg. LP-004513 from 31.10.2017. (Electronic resource.) URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=f2ab2b81-a14a-463b-9979-f7fbb0aae190&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f2ab2b81-a14a-463b-9979-f7fbb0aae190&t=) (access date: 21.01.2021) (in Russ.).]
14. Jones S.A., Rojas-Caro S., Quinn A.G. 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.
15. Cagle P.T., Ferry G.D., Beaudet A.L., Hawkins E.P. Pulmonary hypertension in an 18-year-old girl with cholesteryl ester storage disease (CESD). *Am J Med Genet.* 1986;24(4):711–722.
16. Hamilton J., Jones I., Srivastava R., Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta.* 2012;413(15–16):1207–1210.