

# Современные подходы к диагностике и лечению детей с дефицитом лизосомной кислой липазы

И.С. Тебиева<sup>1,2</sup>, Ф.В. Базрова<sup>1,2</sup>, Ю.В. Габисова<sup>2</sup>, С.В. Туриева<sup>1</sup>, Р.А. Зинченко<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава РСО-Алания, Владикавказ, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва, Россия

## Current approaches to the diagnosis and treatment of lysosomal acid lipase deficiency

I.S. Tebieva<sup>1,2</sup>, F.V. Bazrova<sup>1,2</sup>, Yu.V. Gabisova<sup>2</sup>, S.V. Turieva<sup>1</sup>, R.A. Zinchenko<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia;

<sup>2</sup>Republican Children's Clinical Hospital of the North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Russia;

<sup>3</sup>Bochkov Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Дефицит лизосомной кислой липазы — хроническое наследственное прогрессирующее заболевание, значительно ухудшающее качество жизни и ведущее к летальному исходу. В основе патологии лежит дефект гена *LIPA*, кодирующего лизосомную кислую липазу, который приводит к накоплению сложных эфиров холестерина и триглицеридов в организме. Клиническая картина дефицита лизосомной кислой липазы весьма вариабельна: от быстро прогрессирующей летальной инфантильной формы и тяжелых детских вариантов с циррозом печени и нарушением функций печени в подростковом возрасте до субклинических, практически бессимптомных форм, проявляющихся в зрелом возрасте. В связи с этим большинство пациентов остаются необследованными, а патология — не диагностированной, поэтому оценить реальную заболеваемость населения очень сложно. В статье описан клинический случай диагностики дефицита лизосомной кислой липазы в РСО-Алания, продемонстрированы эффективность и безопасность проводимой заместительной ферментной терапии.

**Ключевые слова:** дети, лизосомальная кислая липаза, нарушение функций печени, наследственная патология.

**Для цитирования:** Тебиева И.С., Базрова Ф.В., Габисова Ю.В., Туриева С.В., Зинченко Р.А. Современные подходы к диагностике и лечению детей с дефицитом лизосомной кислой липазы. Род. вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 105–109. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-105-109

Lysosomal acid lipase deficiency is a chronic hereditary degenerative disease, substantially worsening quality of life and leading to lethal outcome. The condition is caused by a mutation of the *LIPA* gene, that is encoding lysosomal acid lipase, resulting in build-up of cholesterol esters and triglycerides. Clinical-pattern is quite variable: from rapidly worsening lethal infant form and severe infant cases with cirrhosis and liver dysfunction in adolescents to subclinical, mostly asymptomatic forms, manifesting in adults. Thus, major part of patients remains unexamined and the pathology itself undiagnosed, so the real incidence is unclear. This article describes clinical case of the diagnostics of lysosomal acid lipase deficiency in RNO-Alania. Efficiency and safety of enzyme substitution treatment is shown.

**Key words:** children, lysosomal acid lipase, liver dysfunction, hereditary pathology.

**For citation:** Tebieva I.S., Bazrova F.V., Gabisova Yu.V., Turieva S.V., Zinchenko R.A. Current approaches to the diagnosis and treatment of lysosomal acid lipase deficiency. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(1): 105–109 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-105-109

Дефицит лизосомной кислой липазы — хроническое наследственное прогрессирующее заболевание, значительно ухудшающее качество жизни и ведущее к летальному исходу. В основе патологии лежит дефект гена *LIPA*, кодирующего лизосомную кислую липазу, что приводит к накоплению сложных эфиров

холестерина и триглицеридов в печени, селезенке, стенках кровеносных сосудов и других тканях [1, 2].

**Классификация.** Инфантильная форма, или болезнь Вольмана, характеризуется дебютом диспепсических явлений в первые дни и недели жизни на фоне низкой прибавки или потери массы тела и гепатомега-

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** Тебиева Инна Сосланбековна — к.м.н., доц. кафедры хирургических болезней детского возраста с медицинской генетикой Северо-Осетинской государственной медицинской академии; врач Медико-генетической консультации Республиканской детской клинической больницы Республики Северная Осетия—Алания, ORCID: 0000-0003-3947-9242 e-mail: tebinna@mail.ru

Базрова Фатима Владимировна — к.м.н., асс. кафедры детских болезней №1 Северо-Осетинской государственной медицинской академии; зав. гастроэнтерологическим отделением Республиканской детской клинической больницы Республики Северная Осетия—Алания, ORCID: 0000-0001-7783-0633

Туриева Светлана Владиславовна — к.м.н., доц. кафедры детских болез-

ней №3 Северо-Осетинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-6313-9785

362007 Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40

Габисова Юлия Валерьевна — зав. Медико-генетической консультации Республиканской детской клинической больницы Республики Северная Осетия—Алания

362003 Владикавказ, ул. Барбашова, д. 33

Зинченко Рена Абульфазовна — д.м.н., проф., зам. дир. по научно-клинической работе Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко; зав. лабораторией генетической эпидемиологии Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова (ФГБНУ «МГНЦ»), ORCID: 0000-0003-3586-3458

115522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

лии. В этом случае активность фермента лизосомной кислой липазы отсутствует или составляет менее 1% от нормы, что приводит к накоплению эфиров холестерина и триглицеридов по всему организму. Трудности вскармливания и синдром мальабсорбции ведут к истощению, задержке физического развития, которые на фоне нарушения функций печени приводят к смерти пациента в течение первого года жизни.

Поздняя форма заболевания — болезнь накопления эфиров холестерина проявляется в детском и взрослом возрасте гепатосplenомегалией, фиброзом/циррозом печени, дислипидемией. Этот вариант часто протекает бессимптомно, накопление эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах ведет к развитию характерных патологических преобразований в печени, повышению уровня холестерина, триглицеридов и печеночных ферментов в крови. Как правило, летальный исход наступает вследствие печеночной недостаточности и/или ускоренного развития атеросклероза [3–5].

Диагноз дефицита лизосомной кислой липазы может быть предположен при гепатомегалии, повышении активности трансаминаз, признаках стеатоза и нарушения липидного состава крови (высокие уровни общего холестерина за счет липопротеидов низкой плотности и повышение уровня триглицеридов, на фоне снижения уровня липопротеидов высокой плотности). По данным ультразвукового исследования при дефиците лизосомной кислой липазы наблюдаются увеличение и стеатоз печени и реже спленомегалия. По данным магнитно-резонансной томографии можно количественно оценить жировую дистрофию печени, которая необходима для контроля эффективности заместительной ферментной терапии. Оценка активности лизосомной кислой липазы в сухих пятнах крови (dried blood spots, DBS) осуществляется в присутствии высокоспецифичного ингибитора (Lalistat-2).

Методом подтверждающей диагностики данной патологии является молекулярно-генетическое исследование, которое позволяет выявить мутации в гене *LIPA*, расположенном на длинном плече 10-й хромосомы (10q23.31). Описано 96 вариантов мутаций, приводящих к развитию заболевания [6]. Наиболее распространенный патогенный вариант в европейской популяции — нарушение сайта сплайсинга (*c.894G>A*), который приводит к снижению активности лизосомной кислой липазы до 95% от нормы. Пренатальная диагностика рекомендована для любой последующей беременности в семьях, отягощенных хотя бы одним случаем дефицита лизосомной кислой липазы [1].

Вопросы популяционной генетики дефицита лизосомной кислой липазы хорошо изучены в европейских странах. Так, скрининг на наличие мутации *c.894G>A* среди здоровых людей в Западной Германии позволил определить распространенность

гетерозигот, которая составила приблизительно 1 на 200 человек. Так как на ее долю приходится 50–60% всех мутаций, встречающихся при болезни накопления эфиров холестерина, прогнозируемая распространенность гетерозигот была оценена приблизительно как 1 на 100 человек, что указывает на частоту развития заболевания приблизительно у 1 на 40 тыс. человек [7, 8].

Ранее мы опирались преимущественно на зарубежные данные. Впервые в России в 2020 г. на базе Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова была проведена оценка клинико-эпидемиологических и популяционно-генетических особенностей этой патологии. В ходе исследования проводился биохимический скрининг на дефицит лизосомной кислой липазы у пациентов с подозрением на лизосомные болезни накопления. В группе высокого риска также осуществлялось изучение спектра мутаций гена *LIPA* с целью оценки распространенности заболевания. Обследованы около 2000 пациентов из различных регионов Российской Федерации. Из них 34 пациентам установлен диагноз дефицита лизосомной кислой липазы. Выявлено 16 вариантов гена *LIPA*, из них 11 ранее не описаны. Наиболее частыми генетическими вариантами для России определены *c.894G>A* (58,8%) и *c.796G>T* (10,3%). Расчетная частота дефицита лизосомной кислой липазы составила 1:73 159, что сопоставимо с таковой в европейских исследованиях [6].

Препарат Себелипаза альфа-1 представляет собой рекомбинантную лизосомную кислую липазу и одобрен в США 8 декабря 2015 г. в качестве первого препарата для лечения пациентов с дефицитом лизосомной кислой липазы. В 2017 г. препарат был зарегистрирован в России. Применяется с целью улучшения метаболизма липидов и уменьшения накопления эфиров холестерина и триглицеридов у пациентов всех возрастов при дефиците лизосомной кислой липазы. Препарат вводят внутривенно с периодичностью раз в неделю для пациентов с быстро прогрессирующим дефицитом лизосомной кислой липазы в первые 6 мес жизни и раз в месяц для остальных пациентов [1, 2].

В настоящее время в Российской Федерации много сделано для организации и маршрутизации пациентов. У специалистов (генетики, гастроэнтерологи, педиатры и др.) в регионах появилась возможность забора крови на тест-бланк, транспортировки биоматериала в лабораторию наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра, определение активности лизосомной кислой липазы и проведения ДНК-диагностики в сухом пятне крови. При подтверждении диагноза пациента направляют в один из федеральных центров РФ, где проводится дополнительное обследование и по решению консилиума в соответствии с п.3 приказа Минздрава РФ от 10.12.2012 г. №1175н «Об утверждении

порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» принимается решение о назначении по жизненным показаниям заместительной ферментной терапии пожизненно. В дальнейшем пациентам с диагнозом дефицита лизосомной кислой липазы медицинская помощь оказывается в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. №366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи».

При стационарном лечении пациенты обеспечиваются за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС) и бюджетов субъектов РФ на основании распоряжения Правительства РФ от 12.10.2019 №2406-р (ред. от 23.11.2020) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2021)» и Постановления Правительства РФ от 28.12.2020 г. №2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 и плановый период 2022 и 2023 годов».

При амбулаторном лечении финансирование осуществляется за счет средств бюджетов субъектов на основании региональной льготы (как инвалиды I, II группы, дети-инвалиды, дети первых 3 лет жизни) в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 30.07.1994 г. №890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». Детям доступно лекарственное обеспечение всеми необходимыми препаратами.

**Клиническое наблюдение.** Девочка 2012 г. рождения от первой, физиологично протекавшей беременности, первых родов в сроке 38 нед. Масса тела при рождении 3600 г, длина 53 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Находилась на грудном вскармливании до 2 лет 3 мес. Профилактические прививки проведены по индивидуальному календарю вакцинации.

Наследственный анамнез отягощен: по линии матери у мамы и бабушки — гиперхолестеринемия (принимают статины), у деда — боковой амиотрофический склероз, умер в 61 год; по линии отца у двоюродной сестры — болезнь Жильбера, у бабушки ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени; у младшей сестры в 11 мес выявлена гиперхолестеринемия. По результатам молекулярно-генетического исследования, проведенного сестре probanda, выявлено две гетерозиготные мутации в гене *LDLR*, кото-

рые могут служить причиной аутосомно-доминантно наследуемой семейной гиперхолестерolemии, а в гене *LIPA* выявлен синонимичный вариант в сайте сплайсинга экзоны 8 гена *LIPA*: *NM\_000235.3:c.894G>A (rs116928232, p.Gln298=)* в гетерозиготном состоянии.

**Анамнез заболевания.** На первом году жизни неоднократно госпитализировалась по поводу гемоколита, что интерпретировалось как кишечная инфекция неустановленной этиологии. В возрасте 5 лет обследована в РДКБ им. З.А. Башляевой (Москва) в связи с нерегулярным кашицеобразным стулом, недостаточной прибавкой массы тела. В биохимическом анализе крови отмечалась гиперхолестеринемия, повышение уровня трансаминаз; при ультразвуковом исследовании определялась незначительная гепатомегалия. Выявлена сенсибилизация к пищевым продуктам. Установлен диагноз: «пищевая аллергия. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы». В июле 2015 г. госпитализирована в РДКБ РСО—Алания с жалобами на боли в животе, рвоту, периодически жидкий стул с примесью алои крови в кале. После исключения острой хирургической патологии переведена в отделение гастроэнтерологии. По результатам обследования был поставлен диагноз: «хронический колит, стадия обострения». Назначено лечение.

В 2019 г. с учетом неустойчивого стула, гепатомегалии, гиперхолестеринемии в отделении гастроэнтерологии РДКБ РСО—Алания взяты образцы крови для определения уровня лизосомной кислой липазы — 0,007 нмоль/мг/ч (в норме более 0,084 нмоль/мг/ч). В последующем диагноз дефицит лизосомной кислой липазы подтвержден методом молекулярно-генетического исследования: в гене *LIPA* в экзоне 8 выявлен наиболее частый патогенный генетический вариант *c.894G>A (p.Gln298=)* в гомозиготном состоянии.

Ввиду высоких уровней билирубина проведена ДНК-диагностика с целью поиска патологических мутаций в гене *UGT1A1*. В ходе исследования зарегистрировано увеличение числа «ta» повторов — определен аллель *(TA)7* в гомозиготном состоянии (генотип *(TA)7/(TA)7*), который приводит к снижению функциональной активности белка UDT-глюкозилтрансферазы-1, что подтверждает диагноз синдром Жильбера [9].

С целью определения тактики лечения в середине 2019 г. девочка направлена в ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии» в отделение педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии. При первичной госпитализации состояние стабильное. Масса тела 23 кг, рост 125 см, индекс массы тела 14,7 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, капиллярит на щеках. Подкожная жировая клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Параметры внешнего дыхания и гемодинамики в преде-

лах возрастной нормы. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги по среднеключичной линии на 1,3 см, по параптернальной — на 1,7 см, эластичной консистенции. Селезенка не пальпируется. Стул и диурез в норме. В ходе обследования выявлены следующие признаки: повышение уровней билирубина общий/прямой — 43,3/5,5 мкМЕ/мл (норма 8,5–20,2/менее 5,0 мкМЕ/мл), аспартатаминотрансферазы — 57 ед/л (норма 4–41 ед/л), холестерина 5,6 ммоль/л (норма 3,2–5,2 ммоль/л), липопротеидов высокой плотности — 0,77 ммоль/л (норма 0,9–2,1 ммоль/л) и низкой плотности 4,5 (норма 1,5–3,8 ммоль/л). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости подтверждена гепатомегалия: правая доля — 110 мм, левая доля — 98 мм, эхогенность повышенна, в паренхиме отмечается диффузная неоднородность, ослабление эхосигнала на 1/5. По данным эластографии печени медиана эластичности составляет 4,1 кПа, интерквартильный размах значений 1,5 кПа, неоднородная. Заключение: общий результат измерений соответствует гистологической стадии фиброза печени F0 по METAVIR, уровень стеатоза 308 дБ/м, что соответствует стеатозу S3. По результатам обследования выставлен диагноз: «дефицит лизосомной килой липазы: болезнь накопления эфиров холестерина. Дисфункция билиарного тракта. Болезнь Жильбера».

По решению консилиума в соответствии с п. 3 приказа Минздрава РФ от 10.12.2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» принято решение назначить по жизненным показаниям заместительную ферментную терапию препаратом себелипаза альфа в дозировке 1 мл/кг 1 раз в 2 нед пожизненно. Лечение начато в январе 2020 г.

Контрольное обследование проведено в мае 2021 г. на базе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологий». Состояние ребенка стабильное. Масса тела 25 кг, рост 133 см, индекс массы тела 14,1 кг/м<sup>2</sup>, Z-score = -0,47 (perz=31,8). Кожные покровы бледно-розовые, чистые, капиллярят на щеках. Подкожная жировая клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Параметры внешнего дыхания и гемодинамики в пределах возрастной нормы. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не выступает из-под края реберной дуги, эластичной консистенции. Селезенка на пальпируется. Стул и диурез в норме. Данные лабораторного обследования свидетельствуют о нормализации уровней холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности на фоне сохраняющейся незначительной гипербилирубинемии за счет непрямой фракции: общий билирубин — 25/прямой — 0,89 мкМЕ/мл (норма 8,5–20,5/менее 5,0 мкМЕ/мл). Отмечено улучшении данных эластограммы: гистологическая

стадия фиброза F0 по METAVIR, уровень стеатоза 264 дБ/м, что соответствует стеатозу S1–2. Рекомендовано продолжить введение препарата себелипаза альфа 1 мг/кг 1 раз в 2 нед, желчегонные препараты, гепатопротекторы.

### Обсуждение

Дефицит лизосомной кислой липазы — редко встречающееся в европейских популяциях заболевание. Частота дефицита лизосомной кислой липазы варьирует от 1:40 000 до 1:300 000. По данным Медико-генетического научного центра, расчетная частота заболевания в России составила 1:71 824, а частота носительства мутаций, ассоциированных с заболеванием, — 1:456 [6].

Известно, что клиническая картина дефицита лизосомной кислой липазы весьма вариабельна: от быстро прогрессирующей летальной инфантильной формы и тяжелых детских вариантов с циррозом и нарушением функций печени в подростковом возрасте до субклинических, практически бессимптомных форм, проявляющихся в зрелом возрасте [5]. В связи с этим целесообразно предположить, что большинство пациентов остаются необследованными, а патология — не диагностированной, поэтому и оценить реальную заболеваемость среди населения очень сложно. Тяжесть клинической симптоматики заболевания определяется функциональной активностью лизосомной кислой липазы, которая коррелирует с природой генетического дефекта [3]. По имеющимся данным, в российской популяции наиболее часто встречаются мутации *c.894G>A* и *c.796G>T*. Кроме того, описаны 11 ранее неизвестных мутаций с разной степенью патогенности. Доказано, что мутация *c.894G>A* в гомозиготном состоянии приводит к «легкому» варианту болезни накопления эфиров холестерина, при котором наблюдается значительное улучшение биохимических показателей на фоне длительной терапии себелипазой альфа [1, 8]. Эти наблюдения были полностью подтверждены в описываемом случае. Особый интерес представляет наличие у ребенка также синдрома Жильбера, что в некотором смысле затруднило диагностику основного заболевания. Синдром Жильбера примерно в 1/3 всех случаев протекает латентно, однако при наблюдении за больным это необходимо учитывать в процессе взросления пациента.

### Заключение

В РСО–Алания это первый выявленный случай дефицита лизосомной кислой липазы за 20 лет наблюдения. Можно предположить, что распространенность указанной патологии в регионе 1:160 000, что соответствует данным мировой статистики. Выявленный генетический вариант наиболее распространен в российской популяции. Стойкий положительный эффект от проводимой в течение 1,5 года ферментной заме-

стительной терапии подтвердил эффективность и безопасность препарата себелипаза альфа.

Необходимо отметить, что в последние годы сделано очень многое для оптимизации диагностики данной патологии в регионах и обеспечения пациентов дорогостоящим препаратом за счет бюджетных средств. Ввиду вариабельности клинических симптомов и параклинических данных своевременное выявление дефицита лизосомной кислой липазы

невозможно без повышения информированности медицинского сообщества о клинических проявлениях и методах диагностики этой патологии. Таким образом, комплексные усилия, которые предпринимаются в отношении организации диагностики и лечения пациентов с редкими заболеваниями в целом и дефицитом лизосомной кислой липазы в частности, вносят уверенность родителям, пациентам и врачам в достижении оптимальных результатов.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Вишнева Е.А. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям. Педиатрическая фармакология 2016; 13(3): 239–243. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S., Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Vishnyova E.A. et al. Deficiency of Lysosomal Acid Lipase: Clinical Recommendations for Child Health Care Delivery. Pediatriccheskaya farmakologiya 2016; 13(3): 239–243. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v13i3.1573
2. Дегтярева А.В., Пучкова А.А., Жданова С.И., Дегтярев Д.Н. Болезнь Вольмана — тяжелая младенческая форма дефицита лизосомной кислой липазы. Неонатология: Новости. Мнения. Обучение 2019; 7(2): 42–51. [Degtyareva A.V., Puchkova A.A., Zhdanova S.I., Degtyarev D.N. Wolman's disease is a severe infant form of lysosomal acid lipase deficiency. Neonatologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniye 2019; 7(2): 42–51. (in Russ.)] DOI: 10.24411/2308–2402–2019–12003
3. Bernstein D.L., Hülkova H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesterol ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. J Hepatol 2013; 58 (6): 1230–1243. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.014
4. Aguisanda F., Thorne N., Zheng W. Targeting Wolman Disease and Cholesterol Ester Storage Disease: Disease Pathogenesis and Therapeutic Development. Cur Chem Genom Translat Med 2017; 11: 1–18. DOI: 10.2174/2213988501711010001
5. Valayannopoulos V., Mengel E., Brassier A., Grabowski G. Lysosomal acid lipase deficiency: Expanding differential diagnosis. Mol Genet Metabol 2016; 120(1–2): 62–66. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.11.002
6. Каменец Е.А., Печатникова Н.Л., Какаулова В.С., Михайлова С.В., Строкова Т.В., Жаркова М.С. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы у российских больных: молекулярная характеристика и эпидемиология. Медицинская Генетика 2019; 18(8): 3–16. [Kamenets E.A., Pechatnikova N.L., Kakaulina V.S., Mikhailova S.V., Strokova T.V., Zharkova M.S. et al. Lysosome acid lipase deficiency in Russian patients: molecular characteristic and epidemiology. Meditsinskaya Genetika. 2019; 18(8): 3–16. (in Russ.)] DOI: 10.25557/2073–7998.2019.08.3–16
7. Pisciotta L., Fresa R., Bellocchio A., Pino E., Guido V., Cantafiora A. Cholesterol esterstorage disease (CESD) due to novel mutations in the LIPA gene. Mol Genet Metabol 2009; 97 (2): 143–148. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.02.007
8. Reiner Z., Guardamagna O., Nair D., Soran H., Hovingh K., Bertolini S. Lysosomal acid lipase deficiency — an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. Atherosclerosis 2014; 235: 21–30. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003
9. Wagner K.H., Shiels R.G., Llang C.A. Khoei N.S., Bulmer A.C. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. Crit Rev Clin Lab Sci 2018; 55(2): 129–139. DOI: 10.1080/10408363.2018.1428526

Поступила: 08.11.22

Received on: 2022.11.08

### Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

### Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.