

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Бокова Т.А. Гепатоспленомегалия на клинических примерах орфанных болезней. — Текст : электронный // StatusPraesens. Педиатрия. — 2024. — №12 (117). — С. 15–19. — URL: <https://praesens.ru/zhurnal/elektronnyy-zhurnal/sp-ped/>.

next
{ ПРО }
СВЕТ }



© Olga Shevergova / Konexum/Stock

универсальный синдром

Гепатоспленомегалия на клинических примерах орфанных болезней



Автор: Татьяна Алексеевна **Бокова**, докт. мед. наук, доц., руководитель отделения педиатрии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, проф. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО Института непрерывного образования и профессионального развития Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Москва)

Копирайтинг: Сергей Лёкий

На 1 октября 2024 года перечень орфанных болезней, утверждённый Минздравом РФ, насчитывает **293 нозологические формы**¹. Их часто упускают из-за редкой встречаемости, хотя своевременная диагностика необходима, чтобы дать семье рекомендации и прогноз риска повторного рождения больного ребёнка. Главное же, она позволяет **начать патогенетическую терапию**, которая означает спасение жизни или значимое улучшение её качества.

Гепатоспленомегалия (ГСМ), определяемая как аномальное **увеличение печени и селезёнки**, может быть результатом неопластических, сосудистых и других патологических процессов². Педиатры часто ведут диагностический поиск в сторону инфекционной причины, забывая, что этот синдром — порой ведущее, а **иногда первое и единственное проявление** орфанного заболевания.

Из-под рёберной дуги

Печень и селезёнка обычно вместе вовлечены в патологический процесс из-за тесной анатомической связи и принад-

лежности к мононуклеарной фагоцитарной системе. Последняя задействована при многих заболеваниях, а значит, увеличение этих органов **всегда требует дифференциальной диагностики**.

Часто ГСМ протекает бессимптомно, жалобы и увеличение окружности живота появляются поздно, поэтому гепатолиенальный синдром нередко **обнаруживают случайно**. У детей, особенно в первые 3 года жизни, он встречается чаще, чем у взрослых. В раннем возрасте, включая новорождённых, причинами увеличения печени и селезёнки становятся **внутриутробные инфекции**, пороки развития, новообразования, гемолитическая болезнь.

Один фермент — две болезни

В 1956 году Моше Вольман (Moshe Wolman) сообщил о случае накопления липидных капель в тканях печени, селезёнки, кишечника и лимфоузлов³. Впоследствии оказалось, что у таких пациентов **отсутствует или значительно снижена** активность лизосомной кислой липазы. Форма болезни с ранним началом была названа в честь первооткрывателя, а поздние проявления известны под общим названием «болезнь накопления эфиров холестерина»⁴. Код МКБ10 — E75.5. Оба фенотипа — прогрессирующие заболевания, сопровождающиеся **мультисистемным поражением органов**.

Нарушение выработки лизосомной кислой липазы обусловлено полиморфизмами в гене *LIPA*, которые передаются по аутосомно-рецессивному типу наследования. Из-за отсутствия фермента **нарушается метаболизм эфиров холестерина и триглицеридов**, которые накапливаются в органах, повреждая их. В частности, **спленомегалия** повышает риск травматического разрыва селезёнки, вызывает анемию и тромбоцитопению. Поражение печени сопровождается её увеличением, ростом уровня трансаминаз (маркёр цитолиза) и ЛПНП, снижением ЛПВП. Это провоцирует стеатоз с развитием печёночной недостаточности, способствует ускоренному формированию атеросклероза. Последствия накопления липидов в кишечнике — боль в животе, вздутие, **синдром мальабсорбции** и отставание в росте.

При болезни Вольмана активность лизосомной кислой липазы отсутствует полностью, нарушения **проявляются в 1–3 мес** жизни и без лечения вызывают 100% летальность до возраста 1 года. В числе симптомов — мальабсорбция, персистирующая рвота, диарея, задержка роста и дефицит массы тела, вплоть до кахексии, прогрессирующее поражение печени, развитие печёночной недостаточности. Отличительный признак болезни Вольмана — **кальцификация надпочечников**.

При болезни накопления эфиров холестерина сохраняется примерно 2–11% активности лизосомной кислой липазы. Заболевание диагностируют в разном возрасте (в среднем — в 5–6 лет)⁵. Основные симптомы — **ГСМ**, повышение уровня трансаминаз, прогрессирующее поражение печени до **фиброза, цирроза** и осложнений терминальной стадии, дислипидемия⁶.

Подозрение на дефицит лизосомной кислой липазы должно возникнуть при сочетании увеличения печени и селезёнки, симптомов мальабсорбции и биохимических нарушений. На УЗИ находят **диффузные изменения паренхимы** печени и селезёнки. Для подтверждения диагноза определяют активность фермента и ищут полиморфизмы гена *LIPA*⁷. Основа лечения — ферментная заместительная терапия препаратом **себелипаза альфа**⁸, которую пациенты получают через фонд «Круг добра». Начальная доза — 1 мг/кг массы тела 1 раз в неделю. В зависимости от клинического эффекта её можно увеличивать до еженедельных 3 мг/кг.

Позже спектр причин расширяется — острые и хронические заболевания печени различной этиологии, специфические инфекции (бруцеллёз, мононуклеоз), паразиты, системные заболевания крови. Печень и мононуклеарная фагоцититарная система в целом значимо вовлечены в утилизацию метаболитов⁹, поэтому нарушения обмена, включая орфанные болезни, **обычно всегда сопровождаются ГСМ**. В их числе болезнь Гоше, дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Ниманна—Пика, мукополисахаридозы¹⁰, в целом же сегодня насчитываются **несколько десятков** лизосомальных болезней накопления¹¹.

Осмотр и пальпация позволяют выявить увеличение органов, однако можно **неверно оценить** данные. УЗИ, КТ и МРТ подтверждают органомегалию и дают больше деталей о состоянии паренхимы. Для выявления причин всегда необходимо **дополнительное обследование** — анализы крови, **энзимодиагностика**, тесты на инфекции, генотипирование, биопсия¹².

Клинический случай 1: девочка 4 лет 7 мес

В январе 2020 года пациентка (возраст 3 года 8 мес) была госпитализирована в стационар для лечения острого бронхита. При плановом УЗИ у неё **выявили ГСМ**, а в анализе крови — повышение печёночных ферментов: АЛТ до 263 Ед/л (норма до 29 Ед/л) и АСТ до 233 Ед/л (до 59 Ед/л). Девочке назначили урсодезоксихолевую кислоту и выписали без дополнительного обследования.

В анализе через 3 мес уровень АЛТ — 171 Ед/л, АСТ — 223 Ед/л. Маркёры вирусных гепатитов А, В и С отрицательные. Выявлены иммуноглобулины класса G (IgG) к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна—Барр, однако ПЦР показала **отсутствие возбудителей**. После консультаций инфекциониста и гастроэнтеролога пациентке назначили три курса инозина пранобекса, интерферон альфа-2b, урсодезоксихолевую кислоту и панкреатин — без эффекта. В декабре (4 года 7 мес) девочку госпитализировали. Диагноз при поступлении — **«хронический гепатит не уточнённый»**.

На момент осмотра печень **на 5,0 см выступала из-под края рёберной дуги**, селезёнка не пальпировалась. Анализ крови: АЛТ 363 Ед/л, АСТ 294 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 66 Ед/л (норма до 23 Ед/л), холестерин 5,8 ммоль/л, триглицериды 1,9 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) 0,75 ммоль/л, низкой плотности (ЛПНП) 4,2 ммоль/л, церулоплазмин 34,6 мг/дл, альфа-фетопrotein 2,88 МЕ/мл. Маркёры аутоиммунных заболеваний отсутствовали. На УЗИ органов брюшной полости выявлена **ГСМ, диффузные изменения паренхимы** печени и поджелудочной железы.

Девочке выполнили энзимодиагностику, которая показала **снижение активности лизосомной кислой липазы** до 0,005 нмоль 4МУ/диск в час (норма более 0,07). При последующем анализе ДНК гена *LIPA* выявлен патогенный полиморфизм, что позволило установить диагноз — **«дефицит лизосомной кислой липазы; болезнь накопления эфиров холестерина»**.

Аналогичное заболевание также выявили у 3-летней сестры. Старшая сестра (12 лет) имеет мутацию в гетерозиготном

состоянии (носитель), а самая младшая (2 мес) здорова. С апреля 2022 года девочки получают ферментную заместительную терапию себелипазой альфа^{13,14}.

Клинический случай 2: девочка 6 лет

В марте 2022 года у ребёнка во время диспансерного обследования на УЗИ брюшной полости впервые обнаружили увеличение органов: правая доля печени 126 мм, левая — 74 мм, селезёнка 190×71 мм. Из-за снижения уровня гемоглобина (106 г/л) и тромбоцитов (76×10^9 /л) девочке назначили препараты железа и фолиевой кислоты. Уровень гемоглобина 104 г/л уже выявляли 3 года назад, лечили, однако без контрольных анализов. Пациентку до возраста 1 года наблюдал ортопед по поводу дисплазии тазобедренных суставов.

Гематолог в июне 2022 года заподозрил у девочки болезнь Гоше и направил её в генетический центр, где были выполнены необходимые исследования:

- снижение активности глюкоцереброзидазы до 0,25 мкмоль/л в час (норма 1,5–25);
- повышение активности хитотриозидазы до 9610 мкмоль/л в час (норма до 100);
- уровень гликозилсфингозина 518 нг/мл (норма 0,2–5);
- два патологических варианта гена GBA;
- полиморфизмы GBA у родителей.

С диагнозом «болезнь Гоше, тип 1» в июле 2022 года девочку госпитализировали для углублённого обследования. При осмотре единственные проявления — увеличенный живот (рис. 1) и ГСМ: печень на 2 см, а селезёнка на 8 см выступали из-под края рёберной дуги.

В анализах крови:

- гемоглобин 113 г/л, эритроциты $4,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,7 \times 10^9$ /л, тромбоциты 119×10^9 /л;
- АЛТ 17 Ед/л (норма до 40), АСТ 50 Ед/л (до 42), билирубин общий 21 мкмоль/л (3,7–20,5 мкмоль/л);



Рис. 1. Девочка 6 лет с болезнью Гоше — увеличение размера живота вследствие гепатоспленомегалии (фото из личного архива автора).

Три в одном

Самая распространённая форма лизосомных болезней накопления — болезнь Гоше (код по МКБ-10 E75.2). Её можно встретить с частотой один случай на 40–70 тыс., а у евреев-ашкенази — один случай на 450–1000 человек¹⁵. Одним из основных клинических проявлений здесь выступает ГСМ, а патогенез заключается в нарушении катаболизма липидов из-за дефекта гена GBA, кодирующего фермент глюкоцереброзидазу.

Заблевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. При наличии двух мутантных аллелей активность фермента менее 3% от нормального уровня, а в макрофагах накапливается глюкоцереброзид. Это сопровождается повреждением разных органов, причём у болезни много проявлений — от бессимптомных до летальных форм.

Различают три клинических типа:

- **нейропатический** (тип 1, до 90% случаев) без участия нервной системы¹⁶, но с вовлечением костей и редким поражением лёгких;
- **острый нейропатический** (тип 2) не затрагивает скелет, но сопровождается поражением лёгких и кожи; в нервной системе — мышечная гипотония и спастичность, бульбарные расстройства, тонико-клонические судороги;
- **подострый нейропатический** (тип 3) затрагивает кости и лёгкие, а поражение нервной системы включает глазодвигательную апраксию, миоклонические судороги, когнитивные и пирамидные расстройства.

Астенический, геморрагический и гепатолиенальный синдромы, ассоциированные с анемией, тромбо- или панцитопенией, характерны для всех трёх типов. Причём для типа 1 ГСМ выступает наиболее ранним признаком, а селезёнка бывает увеличена в 5–80 раз, поэтому у пациентов с этими симптомами болезнь Гоше всегда нужно включать в перечень заболеваний для дифференциальной диагностики¹⁷. Поражение скелета проявляется в патологических переломах, болях в костях и нарушении суставной подвижности^{18–20}.

Тип 2 — самый неблагоприятный: симптомы манифестируют на первом году жизни, а неврологические быстро прогрессируют и становятся причиной смерти. Поражения нервной системы при типе 3 аналогичны таковым для типа 2, однако возникают позже (от 1 до 20 лет жизни), а прогрессируют медленно^{21,22}.

Заподозрить болезнь Гоше можно на основании клинических симптомов и анализов крови, но для подтверждения необходимо расширенное обследование: рентгенография, УЗИ, МРТ, энзимодиагностика (хитотриозидаза, гликозилсфингозин, глюкоцереброзидаза), а также ДНК-тестирование. Для лечения используют ферментную заместительную терапию препаратами имиглюцераза^{23–26}, велаглюцераза альфа²⁷ и талиглюцераза альфа²⁸, однако они неэффективны при болезни Гоше 2-го типа.

Атипичный сфинголипидоз

В отличие от большинства болезней накопления, патогенез болезни Ниманна–Пика с типом С (код МКБ10 — E75.2) обусловлен не отсутствием катаболизма липидов, а дефектом их транспортировки²⁹. Как результат, накопление холестерина и гликофинголипидов в органах и тканях, причина которого — мутация в гене *NPC1* (реже *NPC2*).

Это редкое прогрессирующее заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования проявляется в виде **неонатальной желтухи, ГСМ**, внутривнутрипечёночного холестаза и интерстициального поражения лёгких³⁰. Характерны неврологические симптомы: вертикальный надъядерный паралич зрения, атаксия, дизартрия и дисфагия, **неожиданная утрата мышечного тонуса**, судороги и нейросенсорная тугоухость. У детей отмечают **задержку психомоторного развития**, с возрастом появляются деструктивное или агрессивное поведение, депрессия и психозы³¹.

Инструменты для диагностики болезни Ниманна–Пика:

- шкала вероятности болезни Ниманна–Пика типа С³²;
- определение уровня холестерина-3,5,6-триола и 7-кетостерола;
- исследование уровня лизосфинголипидов;
- полное секвенирование генов *NPC1* и *NPC2*.

В качестве лечения назначают миглустат²⁸. Это препарат, **подавляющий глюкозилцерамидсинтазу**, фермент, ответственный за синтез большинства гликофинголипидов. Обеспечение пациентов этим лекарством финансируется из средств **регионального бюджета** в соответствии с установленным перечнем заболеваний³³.

[Пациентам с болезнью Ниманна–Пика с типом С присущи вертикальный паралич зрения, атаксия, дизартрия, дисфагия, неожиданная утрата мышечного тонуса, судороги и нейросенсорная тугоухость.]

• общий холестерин 3,8 ммоль/л (3,1–5,2), ЛПВП 0,59 ммоль/л (0,78–1,68), ЛПНП 2,6 ммоль/л (1,55–3,88), триглицериды 1,69 ммоль/л (0,3–1,6).

На УЗИ органов брюшной полости **признаки ГСМ и диффузных изменений печени**. Фиброэластография печени — отсутствие фиброза. На МРТ органов брюшной полости картина гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы печени, выраженной спленомегалии. Вычисленные объёмы печени **951 см³** (среднее значение для возраста 594³⁴), селезёнки — **664 см³** (110–340³⁵).

Минеральная плотность костей в пределах возрастных значений, но рентгенологические признаки могут соответствовать болезни Гоше. В числе таковых колбообразная **деформация метадиафизов** бедренных костей, **участки**

разрежения костной ткани большеберцовых костей и её повышенная прозрачность в кистях.

По результатам обследования пациентке подтвердили диагноз — «болезнь Гоше, 1-й тип». Девочку включили в регистр пациентов с орфанными заболеваниями. С января 2023 года начали ферментную заместительную терапию **имиглуцеразой** в дозе 1000 Ед на введение (41 Ед/кг) внутривенно капельно 2 раза в месяц²¹. Самочувствие ребёнка на фоне терапии удовлетворительное.

Клинический случай иллюстрирует ГСМ как **ведущий симптомокомплекс** при диагностике болезни Гоше. Кроме того, он демонстрирует необходимость осторожности педиатров к орфанным заболеваниям и своевременного выполнения рутинных методов обследования³⁶.

Клинический случай 3: мальчик 5 мес

У ребёнка, появившегося на свет с желтухой новорождённых длительностью 3 нед, при УЗИ брюшной полости в возрасте 2 мес **выявили признаки** увеличения печени и селезёнки. В анализах: АЛТ 17 Ед/л, АСТ 66 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 13 Ед/л, холестерин 2,9 ммоль/л, триглицериды 1,76 ммоль/л, ЛПВП 0,73 ммоль/л, ЛПНП 1,7 ммоль/л. Маркёры вирусных гепатитов А, В и С **отрицательные**, найдены IgG к цитомегаловирусу, однако ПЦР **не подтвердила** ни его, ни вирус Эпштейна–Барр. Диагноз — «синдром ГСМ, гепатит цитомегаловирусной этиологии» (под вопросом).

В возрасте 3 мес ребёнка по поводу **снижения мышечного тонуса** и задержки психомоторного развития консультировал невролог. Нарушений по данным нейросонографии выявлено не было. Диагноз — «последствия перинатального поражения центральной нервной системы, **синдром мышечной гипотонии**».

По рекомендации генетика мальчика в возрасте 5 мес обследовали со следующими результатами:

- хитотриозидаза 1272 нмоль/мл в час (норма 5,5–198);
- люкоцереброзидаза 9,4 мкмоль/л в час (1,5–25);
- сфингомиелинидазы 4,1 нмоль/мл в час (0,56–6,24);
- две мутации в 22-м экзоне гена *NPC1*.

На основании этих данных ребёнку установили диагноз — «болезнь Ниманна–Пика, тип С» — и назначили **субстрат-редуцирующую** терапию миглустатом³⁷.



Гепатолиенальный синдром характерен для множества заболеваний. При этом нельзя забывать, что увеличение печени и селезёнки — часто **ведущее клиническое проявление** орфанных болезней. По этой причине их всегда следует **включать в дифференциальную диагностику** у пациентов с ГСМ. **SP**

Литература и источники

1. Перечень редких (орфанных) заболеваний / Минздрав РФ. — URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9824-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>.
2. Rao S., Glavis-Bloom J., Bui T.L. et al. Artificial intelligence for improved hepatosplenomegaly diagnosis // *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2023. Vol. 52. №6. P. 501–504. [PMID: 37277270]
3. Abramov A., Schorr S., Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals // *AMA J. Dis. Child.* 1956. Vol. 91. №3. P. 282–286. [PMID: 13301142]
4. Hoffman E.P., Barr M.L., Giovanni M.A., Murray M.F. Lysosomal acid lipase deficiency // *GeneReviews*. Seattle (WA.): University of Washington, 1993–2024. [PMID: 26225414]
5. Bernstein D.L., Hülkova H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 58. №6. P. 1230–1243. [PMID: 23485521]
6. Reiner Z., Guardamagna O., Nair D. et al. Lysosomal acid lipase deficiency: An under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction // *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 235. №1. P. 21–30. [PMID: 24792990]
7. Valayannopoulos V., Mengel E., Brassier A., Grabowski G. Lysosomal acid lipase deficiency: Expanding differential diagnosis // *Mol. Genet. Metab.* 2017. Vol. 120. №1–2. P. 62–66. [PMID: 27876313]
8. Другие нарушения накопления липидов (Дефицит лизосомальной кислой липазы): Клинические рекомендации / Минздрав РФ. М., 2023. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/354_2.
9. Lipiński P., Tyłki-Szymańska A. The liver and lysosomal storage diseases: from pathophysiology to clinical presentation, diagnostics, and treatment // *Diagnostics (Basel)*. 2024. Vol. 14. №12. P. 1299. [PMID: 38928715]
10. Канкасова М.Н., Мохова О.Г., Поздеева О.С. Гепатолиенальный синдром в практике педиатра // *Практическая медицина*. 2017. №10. С. 16–21.
11. Rajkumar V., Dumpa V. Lysosomal storage disease // *StatPearls*. Treasure Island (FL.): StatPearls publishing, 2024. [PMID: 33085417]
12. Jerves Serrano T., Gold J., Cooper J.A. et al. Hepatomegaly and splenomegaly: An approach to the diagnosis of lysosomal storage diseases // *J. Clin. Med.* 2024. Vol. 13. №5. P. 1465. [PMID: 38592278]
13. Бокова Т.А., Чибрина Е.В. Дефицит лизосомной кислой липазы — орфанное заболевание в практике педиатра: Описание клинического случая // *PMЖ*. 2021. №4. С. 31–34.
14. Инструкция по медицинскому применению препарата «Себелипаза альфа». ГРЛС, 2024. — URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a1%d0%b5%d0%b1%d0%b5%d0%bb%d0%b8%d0%bf%d0%b0%d0%b7%d0%b0+%d0%b0%d0%bb%d1%8c%d1%84%d0%b0&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&token=89e23c28-b6a9-4c7d-a110-87109c8bcab1&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>.
15. Stone D.L., Tayebi N., Orvisky E. et al. Glucocerebrosidase gene mutations in patients with type 2 Gaucher disease // *Hum. Mutat.* 2000. Vol. 15. №2. P. 181–188. [PMID: 10649495]
16. Grabowski G.A., Andria G., Baldellou A. et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment: Consensus statements // *Eur. J. Pediatr.* 2004. Vol. 163. №2. P. 58–66. [PMID: 14677061]
17. Weinreb N.J., Goker-Alpan O., Kishnani P.S. et al. The diagnosis and management of Gaucher disease in pediatric patients: Where do we go from here? // *Mol. Genet. Metab.* 2022. Vol. 136. №1. P. 4–21. [PMID: 35367141]
18. Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Кудлай Д.А., Борозинец А.Ю. Болезнь Гоше у детей: что изменилось в XXI веке // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019. №6. С. 19–24.
19. Kallish S., Kaplan P. A disease severity scoring system for children with type 1 Gaucher disease // *Eur. J. Pediatr.* 2013. Vol. 172. №1. P. 39–43. [PMID: 22992811]
20. Гасанов М.З., Терентьев В.П., Кудлай Д.А. и др. Актуальные вопросы применения современных технологий в диагностике и лечении болезни Гоше // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2022. №4. С. 10–21.
21. Другие сфинголипидозы (болезнь Гоше): Клинические рекомендации / Минздрав РФ. М., 2024. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/24_2.
22. Бокова Т.А. Болезнь Гоше: орфанное заболевание в практике педиатра // *Лечащий врач*. 2019. №9. С. 21–23.
23. Дегтерёв М.Б., Смолов М.А., Вишневский А.Ю., Шукуров Р.Р. Физико-химическая характеристика имиглюцеразы биоаналогичного и референтного препарата масс-спектрометрическими методами // *Биотехнология: состояние и перспективы развития: Материалы международного конгресса*. М., 2019. С. 302–303.
24. Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкрёбнева И.И. и др. Результаты открытого рандомизированного сравнительного перекрёстного клинического исследования I фазы по оценке безопасности и фармакокинетики препарата «Глуразим» (имиглюцераза) в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев // *Онкогематология*. 2019. №14. С. 73–83.
25. Сысоева Е.П., Пономарёв Р.В., Лукина К.А. и др. Оценка эффективности и безопасности биоаналогичного препарата «Глуразим» (имиглюцераза) у больных болезнью Гоше I типа // *Гематология и трансфузиология*. 2020. №65. С. 8–23.
26. Инструкция по медицинскому применению препарата «Велаглюцераза альфа». ГРЛС, 2023. — URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%92%d0%b5%d0%bb%d0%b0%d0%b3%d0%bb%d1%8e%d1%86%d0%b5%d1%80%d0%b0%d0%b7%d0%b0+%d0%b0%d0%bb%d1%8c%d1%84%d0%b0&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&token=1a22e1b7-3f86-4c9c-b658-dc68ba0c177a&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>.
27. Инструкция по медицинскому применению препарата «Талиглюцераза альфа». ГРЛС, 2017. — URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a2%d0%b0%d0%bb%d0%b8%d0%b3%d0%bb%d1%8e%d1%86%d0%b5%d1%80%d0%b0%d0%b7%d0%b0+%d0%b0%d0%bb%d1%8c%d1%84%d0%b0&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&token=acf49051-55a6-48b3-ac4b-bfffa636f2f&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>.
28. Инструкция по медицинскому применению препарата «Миглустат». ГРЛС, 2024. — URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%9c%d0%b8%d0%b3%d0%bb%d1%83%d1%81%d1%82%d0%b0%d1%82&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&token=41592bd1-2fc8-4f11-a7c6-11e1b73ca951&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>.
29. López De Frutos L., Cebolla J.J., De Castro-Orós I. et al. Neonatal cholestasis and Niemann–Pick type C disease: A literature review // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2021. Vol. 45. №6. P. 101757. [PMID: 34303826]
30. Pfrieger F.W. The Niemann–Pick type diseases: A synopsis of inborn errors in sphingolipid and cholesterol metabolism // *Prog. Lipid Res.* 2023. Vol. 90. P. 101225. [PMID: 37003582]
31. Wijburg F.A., Sedel F., Pineda M. et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann–Pick disease type C // *Neurology*. 2012. Vol. 78. №20. P. 1560–1567. [PMID: 22517094]
32. Болезнь Ниманна–Пика тип С: Клинические рекомендации / Минздрав РФ. М., 2024. — URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C-%D0%BD%D0%B8%D0%BC%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D0%B0-%D0%BF%D0%B8%D0%BA%D0%B0-%D1%82%D0%B8%D0%BF-%D1%81-%D0%BA%D0%BF-D1%80%D1%84-2024/18244>.
33. Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности. — URL: <http://archive.government.ru/media/2012/5/3/49867/file/403-pril.doc>.
34. Saeki I., Tokunaga S., Matsuura T. et al. A formula for determining the standard liver volume in children: A special reference for neonates and infants // *Pediatr. Transplant.* 2012. Vol. 16. №3. P. 244–249. [PMID: 22151603]
35. Prassopoulos P., Daskalogiannaki M., Raisaki M. et al. Determination of normal splenic volume on computed tomography in relation to age, gender and body habitus // *Eur. Radiol.* 1997. Vol. 7. №2. P. 246–248. [PMID: 9038125]
36. Бокова Т.А. Гепатоспленомегалия как проявление редких (орфанных) заболеваний на примере болезни Гоше // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2023. №102. С. 71–81.
37. Newton J., Milstien S., Spiegel S. Niemann–Pick type C disease: The atypical sphingolipidosis // *Adv. Biol. Regul.* 2018. Vol. 70. P. 82–88. [PMID: 30205942]