



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА. ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

© В.Н. Горбунова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 2. – С. 73–83. <https://doi.org/10.17816/PED12273-83>

Поступила: 04.02.2021

Одобрена: 26.03.2021

Принята к печати: 23.04.2021

В статье представлена классификация и эпидемиология наследственных болезней обмена (НБО). НБО – это большая группа из более чем 800 моногенных заболеваний, обусловленных наследственной недостаточностью определенного метаболического пути. Многие из этих болезней встречаются крайне редко, однако их общая частота в популяции приближается к 1 : 1000–5000. Среди НБО особое положение занимают лизосомные болезни накопления (ЛБН), обусловленные наследственной дисфункцией лизосом. Дефекты лизосомного катаболизма приводят к накоплению в лизосомах не расщепленных или частично расщепленных макромолекул, представляющих угрозу для клеток. В группу ЛБН входит более 60 заболеваний, их суммарная частота составляет 1 : 7000–8000. ЛБН чаще всего дебютируют в младенчестве или детстве, хотя описаны и взрослые формы заболевания. Для многих ЛБН характерно одновременное вовлечение в патологический процесс многих органов и систем, при этом частыми являются прогрессирующие нейродегенеративные расстройства. Обсуждается этиология и патогенез главных групп ЛБН, таких как мукополисахаридозы, сфинголипидозы, муколипидозы, гликопротеинозы и др. Наиболее частыми среди ЛБН являются мукополисахаридозы – генетически гетерогенная группа заболеваний, обусловленных мутациями в генах ферментов, участвующих в деградации гликозаминогликанов. Вторые по значимости – сфинголипидозы, причиной развития которых становится нарушение катаболизма липидов. Обсуждается современное состояние в области неонатального скрининга, клинической, биохимической и молекулярной диагностики ЛБН. Охарактеризованы основные направления современной терапии этих тяжелых заболеваний: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ферментная заместительная терапия; терапия с ограничением синтеза субстратов (субстратредуцирующая терапия); фармакологическая шаперонотерапия. Перспективными подходами для лечения ЛБН являются генная терапия и геномное редактирование, которые находятся на стадии преклинических испытаний.

Ключевые слова: наследственные болезни обмена; лизосомные болезни накопления; диагностика; неонатальный скрининг; ферментная заместительная терапия.

CONGENITAL METABOLIC DISEASES. LYSOSOMAL STORAGE DISEASES

© V.N. Gorbunova

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Saint Petersburg, Russia

For citation: Gorbunova VN. Congenital metabolic diseases. Lysosomal Storage Diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):73-83. <https://doi.org/10.17816/PED12273-83>

Received: 04.02.2021

Revised: 26.03.2021

Accepted: 23.04.2021

The classification and epidemiology of hereditary metabolic disorders are presented. That is a large group consisting from more than 800 monogenic diseases, each of which caused by inherited deficiency of certain metabolic fate. Many of these disorders are extremely rare, but their total incidence in the population is close to 1:1000–5000. Lysosomal storage diseases (LSD) resulting from inherited deficiency in lysosomal functions occupy a special place among hereditary metabolic disorders. The defects of catabolism cause the accumulation of undigested or partially digested macromolecules in lysosomes (that is, 'storage'), which can result in cellular damage. About 60 diseases take part in this group with total incidence of about 1:7000–8000. LSDs typically present in infancy and childhood, although adult-onset forms also occur.

Most of them have a progressive neurodegenerative clinical course, although symptoms in other organ systems are frequent. The etiology and pathogenetic aspects of their main clinical entities: mucopolysaccharidosis, glycolipidosis, mucopolipidosis, glycoproteinosis, etc. are presented. Mucopolysaccharidoses caused by malfunctioning of lysosomal enzymes needed to break down glycosaminoglycans are more frequent among LSD. Sphingolipidoses caused by defects of lipid catabolism are second for frequency group of LSD. The state-of-art in field of newborn screening, clinical, biochemical and molecular diagnostics of these grave diseases are discussed. The main directions of modern lysosomal storage diseases therapy are characterized: transplantation of hematopoietic stem cells; enzyme replacement therapy; therapy with limitation of substrate synthesis (substrate-reducing therapy); pharmacological chaperone therapy. Perspective directions for LSD therapy are gene therapy and genome editing which are at advanced preclinical stages.

Keywords: inborn errors of metabolism; lysosomal storage disorders; diagnosis; newborn screening; enzyme replacement therapy.

Наследственные болезни обмена (НБО) обусловлены нарушением каталитической функции различных ферментов. Это одна из наиболее многочисленных и хорошо изученных групп моногенных болезней человека, наследуемых чаще всего по аутосомно-рецессивному типу. Количество НБО приближается к 800 [33, 37], и каждое заболевание характеризуется комплексом специфических биохимических нарушений, связанных с наследственной недостаточностью определенного метаболического пути. Чаще всего у больных обнаруживаются инактивирующие мутации в генах соответствующих ферментов, но иногда и других белков, участвующих в их активации или транспорте. Патогенетические механизмы НБО связаны либо с накоплением токсических концентраций веществ, предшествующих ферментативному блоку, либо с дефицитом конечных продуктов реакции. Кроме того, блок метаболической цепи может сопровождаться достаточно выраженными «вторичными» биохимическими нарушениями.

Частоты различных нозологических форм НБО колеблются в очень широких пределах, от 1:10 000 новорожденных до 1 : 10⁵–10⁶, причем для многих из них характерны выраженные различия по этому параметру в разных этнических группах и популяциях [7]. В некоторых изолированных популяциях частоты НБО могут достигать значений 1 на 3000–5000 новорожденных. Суммарная частота НБО составляет 1 на 1000–5000 новорожденных.

Как правило, НБО — это тяжелые состояния, клинические проявления которых очень разнообразны. Часто они включают задержку психомоторного развития, судорожный синдром, миопатию, скелетные аномалии, рецидивирующие коматозные состояния, кетоацидоз, гепатоспленомегалию, мальабсорбцию, атаксию, синдром внезапной смерти. Для большинства НБО описаны младенческие, детские, взрослые и в некоторых случаях даже бессимптомные формы заболевания. Различия в начале и тяжести течения заболевания определяются

остаточной активностью фермента, что в свою очередь, зависит от типа соответствующей мутации. При неонатальных и детских формах, часто заканчивающихся ранним летальным исходом, активность фермента не определяется или составляет значительно менее 1 % нормы; при ювенильных формах она варьирует в пределах от 0,5 % до нескольких процентов, а при взрослых, как правило, превышает 5 %, иногда достигая нескольких десятков процентов при стертых формах заболевания. Но в некоторых случаях значительный фенотипический полиморфизм наблюдается у больных, состоящих в кровном родстве и имеющих идентичные мутации, что указывает на возможность влияния средового и/или генотипического фона на проявление мутации [10, 18].

НБО разделяют на 22 группы в зависимости от внутриклеточной локализации нарушения — лизосомные, митохондриальные, пероксисомные, или типа поврежденного метаболического пути — аминокислотопатии, органические ацидурии, нарушения обмена углеводов, липидов, стероидов и других гормонов, пуринов и пиримидинов, билирубина, порфирина и др. Однако классификация НБО не всегда является однозначной, в том числе и потому, что некоторые метаболические пути пересекаются. Наиболее многочисленны по количеству нозологических форм группы, объединяющие нарушения обмена органических кислот и аминокислот, лизосомные болезни накопления, митохондриальные заболевания, нарушения обмена углеводов и гликогена.

На клиническом уровне диагноз НБО может быть только заподозрен. Ведущая роль в диагностике НБО принадлежит биохимическим методам. На первом этапе проводится анализ соответствующих метаболитов, а на следующем — выявление дисфункции мутантного белка посредством оценки его активности и/или количества. Определение концентрации метаболитов в биологических жидкостях, прежде всего в моче и крови,

их качественный или полуколичественный анализ часто позволяет с высокой достоверностью заподозрить определенную группу НБО или даже нозологическую форму. При этом обычно используют различные виды спектрофотометрии и хроматографии, прежде всего tandemную масс-спектрометрию, позволяющую за несколько минут охарактеризовать структуру, определить молекулярную массу и провести количественную оценку большого числа веществ. При биохимической диагностике НБО в одной пробе определяют около 50 соединений.

Наиболее полную биохимическую диагностику НБО в нашей стране проводят в Медико-генетическом научном центре (МГНЦ) РАМН в лаборатории наследственных болезней обмена веществ, которую в течение многих лет возглавляла К.Д. Краснопольская. В лаборатории собрана и охарактеризована большая выборка пациентов. На протяжении всей своей жизни Ксения Дмитриевна привлекала внимание врачей, медицинских генетиков и специалистов других МГЦ страны к проблеме НБО, публикуя статьи и выступая на различных конференциях, совещаниях, съездах. Результаты этой многолетней работы обобщены в уникальной монографии К.Д. Краснопольской [10], выпущенной ее учениками, которые успешно продолжают начатое дело под руководством Е.Ю. Захаровой [7].

Объективная диагностика НБО достигается при идентификации инактивирующих мутаций в соответствующих генах. В настоящее время в ряде отечественных молекулярно-диагностических центров и, прежде всего, в ФБГНУ МГНЦ им. Н.П. Бочкова проводят ДНК-диагностику НБО с использованием методов «секвенирования нового поколения». В качестве еще одного примера в центре «Геномед», который был создан на базе лаборатории молекулярной патологии МГЦ Москвы, предлагается молекулярно-диагностическая панель для одновременной оценки состояния 500 генов, ассоциированных с НБО.

Среди НБО особое место занимают **лизосомные болезни накопления** (ЛБН) — гетерогенная группа рецессивных заболеваний, включающая около 60 нозологических форм [4, 33]. Все они обусловлены генетическими нарушениями функций лизосом, контролирующих процессы внутриклеточного расщепления большинства биологических макромолекул, таких как гликолипиды, гликозаминогликаны, гликопротеины. Общая частота ЛБН составляет 1 на 7–8 тыс. новорожденных [7]. Встречаемость каждого отдельного заболевания колеблется в пределах 1 : 10 000–100 000, а в большинстве случаев может быть значительно ниже.

В лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ РАМН с 1992 по 2009 гг. было выявлено и охарактеризовано более 900 пациентов с 25 нозологическими формами ЛБН, что позволило оценить спектры и частоты этих заболеваний в России [7, 10].

Первичные лизосомы образуются из аппарата Гольджи. Сливаясь с другими мембранными пузырьками, они формируют вторичные лизосомы, содержащие материал, попавший в клетку в результате эндоцитоза или поглощаемый в процессе аутофагии. Лизосомы являются центральным компонентом эндосомно-лизосомной системы, которая работает в связке с шаперон-медиаторной системой аутофагии.

Лизосомные ферменты относятся к классу кислых гидролаз, основная функция которых состоит в расщеплении макромолекул на их первичные составляющие: аминокислоты, моносахариды, жирные и нуклеиновые кислоты. Это кислая и щелочная фосфатазы, глюкозо-6-фосфатаза, липазы, холинэстераза, протеазы, уреазы и др. Гидролазы синтезируются в эндоплазматической сети, а затем подвергаются посттрансляционному процессингу — гликозилируются путем присоединения олигосахаридов и приобретают концевой остаток маннозо-6-фосфата. В таком виде гидролазы транспортируются в первичные лизосомы. Генетические нарушения любой стадии синтеза и созревания этих ферментов приводят к накоплению в лизосомах соответствующих специфических субстратов — мукополисахаридов, ганглиозидов, липидов, гликопротеинов и др. Как следствие — увеличение числа лизосом, что морфологически выявляется в появлении так называемых пенистых клеток. Накопление нерасщепленных макромолекул может достигать значительных размеров, особенно в тех тканях и органах, для которых характерна повышенная скорость обновления. Некоторые ЛБН обусловлены генетическими нарушениями белков, участвующих в биогенезе лизосом, а также белков-активаторов, сольбилизирующих нерастворимые субстраты (гликолипиды), и белков, контролирующих везикулярный транспорт лизосомных ферментов или подлежащих гидролизу субстратов [5, 33].

Клетки мононуклеарной фагоцитарной системы особенно богаты лизосомами, и таким образом часто вовлечены в патологический процесс при ЛБН. Органами-мишенями являются естественные места разрушения соответствующих макромолекул. Так, при нарушении катаболизма миелина в процесс вовлекается белое вещество головного мозга; накопление нерасщепленных макромолекул в тканях центральной нервной системы (ЦНС),

как правило, обуславливает развитие нейродегенеративных процессов и умственной отсталости. При накоплении метаболитов в паренхиматозных органах развивается гепатоспленомегалия, анемия и тромбоцитопения; накопление патологического материала в костной ткани способствует развитию множественного дизостоза; а при накоплении мукополисахаридов, присутствующих в большинстве тканей, наблюдается генерализованное повреждение многих органов и систем [33].

У больных неврологические нарушения часто сочетаются с признаками дизморфогенеза (грубые черты лица, макроглоссия), гепатоспленомегалией, скелетными нарушениями, развитием контрактур, пупочной грыжи, патологией сердечно-сосудистой системы (аритмия или кардиомегалия), поражением органа зрения (помутнение роговицы или симптом «вишневой косточки») [9, 11–14, 17]. В настоящее время выделяют следующие группы лизосомных болезней накопления: мукополисахаридозы, липидозы, муколипидозы, олигосахаридозы, нейрональные цероидные липофусцинозы и др. [3, 6, 15].

Среди лизосомных болезней чаще всего встречаются **мукополисахаридозы** (МПС) — генетически гетерогенная группа рецессивных болезней с высоким уровнем клинического полиморфизма [9, 13, 14]. Все МПС обусловлены мутациями в генах лизосомных ферментов, участвующих в деградации гликозаминогликанов (ГАГ), или мукополисахаридов. Вследствие недостаточности этих ферментов во многих органах и системах происходит накопление избыточного количества частично деградированных ГАГ — углеводных структур, ковалентно связанных с коровыми белками протеогликанов. ГАГ по химической структуре являются линейными полимерами, содержащими аминоксахар (N-ацетилированный или N-сульфатированный) и уроновую или идуроновую кислоту, которые образуют специфические для каждого типа дисахаридазные единицы. К ГАГ относятся гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты типов А, В и С, кератинсульфат, гепарансульфат и гепарин.

Во внеклеточном пространстве распределены наиболее многочисленные хондроитинсульфат и дерматансульфат протеогликанов. Их взаимодействия с коллагеновыми и эластическими волокнами обеспечивают механические свойства многих соединительных тканей. В отличие от этого, гепарансульфат протеогликанов являются трансмембранными белками и выполняют функции рецепторов для белков внеклеточного матрикса, ростовых факторов и ангиогенных пептидов.

Синтез ГАГ начинается путем переноса ксилоты на сериновые остатки в коровый белок проте-

огликанов. При последовательном добавлении двух остатков галактозы и глюкуроновой кислоты формируется общая связанная структура, присутствующая в большинстве типов протеогликанов. Альтернативное добавление к этой структуре остатков N-ацетилглюкозы (GlcNAc) или N-ацетилгалактозы (GalNAc) приводит к образованию гепарансульфата или хондроитинсульфата соответственно. Деградация протеогликанов — нормальный физиологический процесс. Он осуществляется двумя классами ферментов — протеиназами (экзо- и эндопептидазами), расщепляющими стержневой белок, и гликозидазами, расщепляющими цепи ГАГ и олигосахариды [33].

Для всех МПС характерна множественность поражения, одновременное вовлечение в патологический процесс многих органов и систем больного. Основными клиническими проявлениями МПС считаются грубые гротескные черты лица — «гаргоизм», резкое отставание в росте, множественный дизостоз, тугоподвижность суставов, грыжи, гепатоспленомегалия, помутнение роговицы и глаукома, гипертелоризм, снижение интеллекта, тугоухость, со стороны сердечно-сосудистой системы — гипертрофическая кардиомиопатия и миксоматозная дегенерация клапанов, чаще аортального и митрального, с развитием их недостаточности или стеноза в исходе заболевания. Как правило, при рождении клинический диагноз не может быть поставлен. Проявления заболевания формируются постепенно в течение первых нескольких месяцев или даже лет жизни и в дальнейшем прогрессируют. В клинической практике МПС часто делят на 2 группы — гурлероподобный и моркиоподобный фенотипы. Наблюдается высокая генетическая гетерогенность МПС. В настоящее время идентифицированы гены, мутантные при 11 наследственных типах этих заболеваний [15]. Моркиоподобный фенотип характерен для синдромов Моркио типов А и В, остальные типы составляют группу МПС с гурлероподобным фенотипом.

В табл. 1 представлены первичные биохимические дефекты, мутантные гены и продукты накопления при разных типах МПС.

Суммарная частота МПС в различных странах мира составляет 1,56 на 100 000 новорожденных [24]. Самый частый — МПС II типа, на долю которого приходится около 30 % всех случаев МПС в европейских странах и более 50 % в Японии. МПС I, III и IV типов в Европе составляют 12, 24 и 24 %, а в Японии 15, 16 и 10 % соответственно. МПС VI и VII типов встречаются реже, в Европе они составляют 7,3 и 2,4 % всех случаев МПС, а в Японии 1,7 и 1,3 % соответственно.

Таблица 1 / Table 1

Молекулярно-генетическая характеристика мукополисахаридоза (МПС)
Molecular genetic description of the mucopolysaccharidoses (MPS)

Синдром / Syndrome OMIM [37]	Белок, ген, локализация / Protein, gene, localization	Продукт накопления / Storage product
МПС тип I: синдром Гурлера, 607014; синдром Шейе, 607016; синдром Гурлера–Шейе, 607015 / MPS type I: Hurler syndrome, 607014; Scheie syndrome, 607016; Hurler–Scheie syndrome, 607015	Альфа-L-идуронидаза / Alpha-L-iduronidase <i>IDUA</i> ; 4p16.3	Дерматансульфат, гепарансульфат / Dermatan sulfate, heparan sulfate
МПС тип II: синдром Хантера / MPS type II Hunter syndrome 309900	Идуронат-2-сульфатаза / Iduronate 2-sulfatase <i>IDS</i> ; Xq28	Дерматансульфат, гепарансульфат / Dermatan sulfate, heparan sulfate
МПС тип IIIA: синдром Санфилиппо, тип A / MPS type IIIA: Sanfilippo syndrome A 252900	Гепаран-N-сульфатаза или сульфамидаза / Heparan N-sulfatase, or sulfamidase <i>SGSH</i> ; 17q25.3	Гепарансульфат / Heparan sulfate
МПС тип IIIB: синдром Санфилиппо, тип B / MPS type IIIB: Sanfilippo syndrome B 252920	А-N-ацетил-глюкозаминидаза / Alpha-N-acetylglucosaminidase <i>NAGLU</i> ; 17q21.1	Гепарансульфат / Heparan sulfate
МПС тип IIIC: синдром Санфилиппо, тип C / MPS type IIIC: Sanfilippo syndrome C 252930	Ацетил-КоА: α-глюкозаминидаза- N-ацетилтрансфераза / Acetyl CoA: alpha-glucosaminide acetyltransferase <i>HGSNAT</i> ; 8p11.1	Гепарансульфат / Heparan sulfate
МПС тип IIID: синдром Санфилиппо, тип D / MPS type IIID: Sanfilippo syndrome D 252940	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза / N-acetylglucosamine-6-sulfatase <i>GNS</i> ; 12q14	Гепарансульфат / Heparan sulfate
МПС тип IVA: синдром Моркио, тип A / MPS type IVA: Morquio syndrome A 253000	Галактозамин-6-сульфат-сульфатаза / Galactosamine-6-sulfate sulfatase <i>GALNS</i> ; 16q24.3	Кератансульфат, хондроитин-6- сульфат / Keratan sulfate, chondroitin-6-sulfate
МПС тип IVB: синдром Моркио, тип B / MPS type IVB: Morquio syndrome B 253010	Бета-галактозидаза-1 / Beta-galactosidase-1 <i>GLB1</i> ; 3p21.33	Кератансульфат / Keratan sulfate
МПС тип VI: синдром Марото–Лами / MPS type VI: Maroteaux–Lamy syndrome 253200	Арилсульфатаза B / Arylsulfatase B <i>ARSB</i> ; 5q11-q13	Дерматансульфат / Dermatan sulfate
МПС тип VII: синдром Слая / MPS type VII: Sly syndrome 253220	Бета-глюкуронидаза / Beta-glucuronidase <i>GUSB</i> ; 7q21.11	Гепарансульфат, дерматансульфат / Heparan sulfate, dermatan sulfate
МПС тип IX / MPS type IX 601492	Гиалуронидаза / Hyaluronidase <i>HYAL1</i> ; 3p21.31	Кератансульфат, гепарансульфат / Keratan sulfate, heparan sulfate

Соотношение частот различных типов МПС в России приближается к Европейским значениям [7].

Причинами наследственных **гликолипидозов** является недостаточность лизосомных ферментов, участвующих в катаболизме липидов, или нарушение одной из стадий синтеза, транспорта и деградации липопротеидов, в состав которых входят все основные плазменные липиды — триглицериды, фосфолипиды, холестерин и свободные жирные кислоты [1, 11, 12, 17]. Эти болезни характеризуются аномальным отложением в различных органах и тканях больного большого количества нерасщепленных продуктов жирового обмена.

Основную часть гликолипидов составляют сфинголипиды, наиболее распространенные из которых — это сфингомиелины, цереброзиды, или гликосфинголипиды, ганглиозиды и сульфатиды. Сфингомиелины состоят из сфингозина, который может быть соединен с фосфохолином или фосфэтаноламином. Эти фосфолипиды расположены на внешней стороне липидного слоя клеточной мембраны и особенно обильно представлены в миелиновой оболочке аксонов. Цереброзиды, или гликосфинголипиды, также являются компонентами клеточных мембран. В их состав входит сфингозин, жирные кислоты и углеводы, которые могут быть

представлены галактозой или, реже, глюкозой — галактоцереброзиды и глюкоцереброзиды соответственно. Составной частью гликофинголипидов, расположенных на внешней поверхности большинства клеточных мембран, являются ганглиозиды (GM1, GM2 и GA2.). Их особенно много в клетках нервной системы. Сульфатиды участвуют в построении миелиновой оболочки нервных волокон [33].

Лизосомные болезни, обусловленные наследственной недостаточностью сфинголипидов, называются **сфинголипидозами**. Катаболизм сфинголипидов происходит в лизосомах, где гликогидролазы деградируют их путем последовательного отделения терминальных сахаров до корового церамида. Среди сфинголипидозов выделяют такие группы заболеваний, как гликофинголипидозы, или цереброзидозы, ганглиозидозы и лейкодистрофии. К цереброзидозам относят болезнь Фабри [17], глюкозилцерамидный липидоз, или болезнь Гоше [12], липогрануломатоз, или болезнь Фарбера, и сфингомиелиновый липидоз, или болезнь Нимана–Пика [11].

К ганглиозидозам относят ганглиозидоз GM1 и три ганглиозидоза GM2 — I и II типа, или болезни Тея–Сакса и Зандхоффа соответственно, а также типа АВ. К наследственным лейкодистрофиям относят болезнь Краббе, или глобонуклеотичную лейкодистрофию, метакроматическую лейкодистрофию, комбинированную недостаточность просопазина — предшественника белков-активаторов гидролиза сфинголипидов, и множественную сульфатазную недостаточность.

Для всех сфинголипидозов характерно наличие признаков, обусловленных внутриклеточным накоплением определенных сфинголипидов в печени, селезенке, легких, костном и головном мозге. В табл. 2 представлены первичные биохимические дефекты, мутантные гены и продукты накопления при разных типах гликолипидозов.

В основе **муколипидозов** лежит недостаточность ферментов, участвующих в процессинге лизосомных гидролаз, таких как N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансфераза — фермент, необходимый для присоединения маннозо-6-фосфата к олигосахаридам лизосомных ферментов. Без маннозо-6-фосфата ферменты не попадают в лизосомы и выводятся из клетки. Наиболее известный муколипидоз — «I-клеточная» болезнь, клиническая картина которой во многом напоминает синдром Гурлера, и псевдогурлеровская полидистрофия, отличающаяся более поздним началом и легким течением. В табл. 3 представлены первичные биохимические дефекты, мутантные гены и продукты накопления при разных типах муколипидозов.

Наследственные нарушения гликозидаз, участвующих в расщеплении олигосахаридов, могут стать причиной развития **олигосахаридозов**. Структура гликопротеинов в общем случае представляет собой белковый стержень и присоединенные к нему в процессе передвижения от рибосом к аппарату Гольджи олигосахаридные цепи. При этом могут быть использованы два метаболических пути: моносахарид-нуклеотидный и липид(долихол)-опосредованный. Оба пути обеспечивают присоединение к белкам фукозообогащенных олигосахаридных цепей посредством образования N-гликозидной связи между N-ацетилглюкозамином и аспарагином и O-гликозидной связи между N-ацетилгалактозамином и серином или треонином. Долихол-опосредованный метаболический путь используется для присоединения к белкам маннозообогащенных и сложных олигосахаридных цепей посредством образования N-гликозидной связи между N-ацетилглюкозамином и аспарагином.

Катаболизм олигосахаридных цепей осуществляется экzogликозидазами в лизосомах таким образом, что продукт деградации одного из ферментов служит субстратом для другого. Нарушение этих процессов приводит к развитию олигосахаридозов, или гликопротеинозов, к числу которых относятся маннозидозы, фукозидоз, аспартилглюкозаминурия. В табл. 4 представлены первичные биохимические дефекты, мутантные гены и продукты накопления при разных типах гликопротеинозов.

Нейрональный цероидный липофусциноз — группа аутосомно-рецессивных нейродегенеративных болезней, характеризующихся прогрессирующим недостатком зрения, миоклонус-эпилепсией, нейродегенерацией и накоплением аутофлюоресцентного липопигмента в нейронах и других клетках. Нейродегенеративный процесс сопровождается атаксией, прогрессирующей умственной отсталостью, психомоторными расстройствами. При классических формах болезнь дебютирует в возрасте 4–7 лет. В зависимости от времени появления первых симптомов и клинических особенностей выделяют три главных типа заболевания: младенческий, классический поздний младенческий и юношеский. Описано несколько атипичных форм заболевания с дебютом в позднем младенческом возрасте, включая «финский» вариант. Генетическая гетерогенность нейронального цероидного липофусциноза значительно больше. В настоящее время идентифицированы гены при 14 генетических формах заболевания.

Описаны и другие ЛБН, биохимическая характеристика которых не укладывается в описанные группы заболеваний. Это болезнь Ниманна–Пика

Таблица 2 / Table 2

Молекулярно-генетическая характеристика болезней накопления липидов
Molecular genetic description of the lipid storage disorders

Синдром / Syndrome OMIM [37]	Белок, ген, локализация / Protein, gene, localization	Продукт накопления / Storage product
Гликофинголипидозы / Glycosphingolipidoses		
Болезнь Фабри, недостаточность α -галактозидазы, тип A / Fabry disease, alpha-galactosidase A deficiency 300644	α -Галактозидаза A / Alpha-galactosidase A <i>GLA</i> ; Xq22.1	Глоботриаозилцерамид / Globotriaosylceramide (Gb3)
Болезнь Гоше, типы I, II, III / Gaucher disease, types I, II, III 230800	β -Глюкоцеребросидаза / Beta-glucocerebrosidase <i>GBA</i> ; 1q21	Глюкоцеребросид / Glucocerebrosid (GlcCer)
Липидоз сфингомиелиновый, болезнь Ниман- на–Пика, тип A/B / Sphingomyelin lipidosis, Niemann–Pick disease types A/B 257200	Сфингомиелиназа / Sphingomyelinase <i>SMPD1</i> ; 11p15.4-p15.1	Сфингомиелин / Sphingomyelin
Болезнь Фарбера, липогрануломатоз / Farber lipogranulomatosis 228000	Кислая церамидаза / Acid ceramidase <i>ASAH1</i> ; 8p22	Церебросиды / Cerebrosides
Ганглиозидозы / Gangliosidoses		
Ганглиозидоз GM1, мукополисахаридоз типа IVB / GM1-gangliosidosis, mucopolysaccharidoses IVB 230500	Галактозидаза, бета-1 / Beta-galactosidase-1 <i>GLB1</i> ; 3p21.33	GM ₁ -ганглиозид / GM ₁ -ganglioside
GM2-ганглиозидоз тип I, варианты B, B1 и псевдо-AB, болезнь Тея–Сакса / GM2-gangliosidosis, type I, B, B1 and pseudo- AB variantes, Tay–Sachs disease 272800	Гексозаминидаза A, альфа / Hexosaminidase A, alpha <i>HEXA</i> ; 15q23-q24	GM ₂ -ганглиозид / GM ₂ -ganglioside
GM2-ганглиозидоз, вариант AB / GM2-gangliosidosis, variant AB 272750	Активатор гексозаминидазы / Hexosaminidase activator <i>GM2A</i> ; 5q31.3-q33.1	GM ₂ -ганглиозид / GM ₂ -ganglioside
GM2-ганглиозидоз, тип II, болезнь Зандхоффа / GM2-gangliosidosis, type II, Sandhoff disease 268800	Гексозаминидаза B, бета / Hexosaminidase B, beta <i>HEXB</i> ; 5q13	GM ₂ -ганглиозид / GM ₂ -ganglioside
Лейкодистрофии / Leukodystrophies		
Лейкодистрофия метахроматическая / Vetachromatic leukodystrophy 250100	Арилсульфатаза A / Arylsulfatase A <i>ARSA</i> ; 22q13	Сульфатиды / Sulfatides
Лейкодистрофия глобоидно-клеточная, болезнь Краббе / Globoid cell leukodystrophy, Krabbe disease 245200	Галактозилцерамидаза / Galactosylceramidase <i>GALC</i> ; 14q31	Галактоцеребросид / Galactocerebroside (GalCer)
Комбинированная недостаточность просапа- зина — предшественника сфинголипид-акти- ваторных белков (SAPs) / Combined prosaposin deficiency – precursor of sphingolipid activator proteins (SAPs) 611721	Просапозин, сапозин B, C, A / Prosaposin. Saposin B, C, A; <i>PRSP</i> ; 10q22.1	Липиды, сульфатиды, глюкоцере- бросид, галактоцеребросид / Lipides, sulfatides, galucocerebroside, galactocerebroside
Множественная сульфатазная недостаточ- ность, или сульфатидоз юношеский, болезнь Аустина / Multiple sulfatase deficiency, or juvenile sulfatidosis, Austin disease 272200	Сульфатазомодифицирующий фак- тор-1 / Sulfatase-modifying factor-1 <i>SUMF1</i> ; 3p26.1	Сульфатиды, дерматансульфат, ге- парансульфат, холестерилсульфат / Sulfatides, dermatan sulfate, heparan sulfate, cholesterol sulfate

Таблица 3 / Table 3

Молекулярно-генетическая характеристика муколипидозов
Molecular genetic description of the mucopolidoses

Синдром / Syndrome OMIM [37]	Белок, ген, локализация / Protein, gene, localization	Продукт накопления / Storage product
Сиалидоз, муколипидоз I / Sialidosis, mucopolipidosis I 256550	Нейраминидаза / Neuraminidase <i>NEU1</i> ; 6p21.33	Сиалосодержащие гликопротеиды, олигосахариды / Sialylated glycopep- tides, oligosaccharides
Муколипидоз II альфа/бета, или «I-клеточная» болезнь / Mucopolipidosis II alpha/beta, or I-cell disease 252500 Муколипидоз III, альфа/бета, или полиди- строфия псевдо-Гурлера / Mucopolipidosis III alpha/beta, or pseudo-Hurler polydystrophy 252600	N-ацетилглюкозаминил-1- фосфотрансфераза, альфа и бета / N-acetylglucos- amine-1-phosphotransferase, alpha and beta <i>GNPTAB</i> ; 12q23.2	Сиаловые гексасахариды / Sialyl-hexasaccharide
Муколипидоз III, гамма / Mucopolipidosis III, gamma 252605	N-ацетил-глюкозаминил-1- фосфотрансфераза, гамма / N-acetylglucosamine-1- phosphotransferase, gamma <i>GNPTG</i> ; 16p13.3	Олигосахариды / Oligosaccharides
Муколипидоз IV, или сиалилипидоз / Mucopolipidosis IV, or sialolipidosis 252650	Муколипин-1 / Mucolipin I <i>MCOLN1</i> ; 19p13.2	Фосфолипиды, сфинголипиды, мукополисахариды, ганглиозиды / Phospholipides, sphingolipides muco- polysaccharides, gangliosides

Таблица 4 / Table 4

Молекулярно-генетическая характеристика гликопротеинозов
Molecular genetic description of the glycoproteinoses

Синдром / Syndrome OMIM [37]	Белок, ген, локализация / Protein, gene, localization	Продукт накопления / Storage product
Альфа-маннозидоз / Alpha-mannosidosis 248500	Альфа-D-маннозидоза / Alpha-D-mannosidase <i>MAN2B1</i> ; 19p13.2	Альфа-маннозо-6-фосфат-содержащие оли- госахариды / Alpha-mannose 6-phosphate- containing oligosaccharides
Бета-маннозидоз / Beta-mannosidosis 248510	Бета-D-маннозидоза / Beta-D-mannosidase <i>MAN2B1</i> ; 4q24	Бета-маннозо-6-фосфат-содержащие олигосахариды / Beta-mannose-6-phosphate- containing oligosaccharides
Фукозидоз / Fucosidosis 230000	Альфа-L-маннозидоза / Alpha-L-mannosidase <i>FUCA</i> ; 1p36.11	Фукополисахариды, фукофинголипиды / Fucopolysaccharides, fucosphyngolipides
Аспартилглюкозаминурия / Aspartylglucosaminuria 208400	Аспартилглюкозаминидаза / Aspartylglucosaminidase <i>AGA</i> ; 4q34.3	Аспарагин, аспартилглюкозамин / Asparagine, aspartylglucosamin

типа С, болезнь Вольмана, болезнь накопления хо-
лестерина, цистиноз, болезнь Сала, пикнодизостоз
и др.

В последние годы во всем мире наблюдается
повышенное внимание к НБО и, особенно, ЛБН
не только в связи с разработкой эффективных мето-
дов их ранней молекулярной диагностики, включая
пренатальную, но и возможностью лечения этих
тяжелых состояний, которые до недавнего време-
ни считались полностью неизлечимыми [8, 15, 16].
Ведущими из предлагаемых терапевтических подхо-

дов являются ферментная заместительная терапия
[21, 28], терапия с ограничением синтеза субстра-
тов (субстратредуцирующая терапия), фармаколо-
гическая шаперонотерапия, трансплантация гемо-
поэтических стволовых клеток [19, 23, 26, 34, 35].
Для некоторых заболеваний прошли успешную
апробацию на экспериментальных моделях мето-
ды генной терапии.

Приоритетным подходом в лечении пациентов
с ЛБН считается ферментная заместительная тера-
пия, при этом необходимые лекарственные препараты,

число которых в последнее время стремительно нарастает, производят с использованием методов генной инженерии. Экспериментальные исследования и проведенные в некоторых случаях клинические испытания показывают, что под влиянием подобных препаратов у больных наблюдается улучшение функций многих органов и систем, патологические изменения которых служат основной причиной тяжелой инвалидизации и летальных исходов. Наиболее успешной ферментная заместительная терапия показала себя при лечении пациентов с болезнью Гоше I типа [12] и некоторых формах МПС [2, 9, 13, 14]. Ее недостаток — высокая стоимость лекарственных препаратов, в приеме которых больные, как правило, нуждаются пожизненно.

Наиболее полные данные, касающиеся эффективности, ограничений и безопасности ферментной заместительной терапии, получены на примере МПС I, II, IVA, VI и VII типов [28]. Эти исследования в настоящее время прошли III фазу клинических испытаний и соответствующие препараты зарегистрированы в США и в некоторых странах Европы, включая Россию [2, 9, 13, 14]. Часто результаты этих испытаний, проведенных в разных центрах, носят противоречивый характер и зависят от тяжести течения заболевания, вовлеченности в патологический процесс различных органов и систем, возраста пациента при начале лечения, выработки противолечекарственных антител. У всех пациентов вырабатываются противолечекарственные антитела, но их роль в устойчивости к ферментной заместительной терапии изучена недостаточно. Общим можно считать то, что проводимая терапия оказывается эффективна в отношении снижения содержания ГАГ в моче и уменьшения объема печени и селезенки. Однако подобное лечение оказывает относительно небольшое влияние на кардиологические, скелетные, бронхолегочные проявления заболеваний, слух и зрение пациентов, что объясняется, по-видимому, ограниченным проникновением лекарственных препаратов в специфические ткани. При внутривенном введении препараты не проходят через гематоэнцефалический барьер и потому не способны оказывать влияние на патологические процессы, происходящие в ЦНС. Для преодоления этих сложностей разрабатываются методы введения лечебных препаратов в спинномозговую жидкость и ЦНС, использования вирусных векторов в качестве переносчиков генно-инженерных ферментных препаратов [8].

Субстратредуцирующая терапия основана на ограничении синтеза метаболитов, служащих источником токсичных соединений, путем избирательного подавления соответствующих ферментов. Этот подход оказался успешным при лечении паци-

ентов с болезнью Нимана–Пика типа C. Фармакологическая шаперонотерапия основана на способности некоторых химических соединений оказывать стабилизирующее действие на остаточную активность ферментов, недостаточность которых приводит к развитию НБО. Работы в этом направлении носят пока экспериментальный характер.

Переливание пуповинной крови от неродственных доноров и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток для лечения пациентов с НБО может применяться только в случае их ранней диагностики, до развития грубых морфологических изменений головного мозга и других органов и систем [30]. В этой связи важное значение приобретают вопросы включения ЛБН в программы неонатального скрининга, которые в ряде стран уже внедряются в клиническую практику [20, 25, 29, 36]. При этом чаще всего используют метод жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии (LC-MS/MS) на высушенных пятнах крови новорожденных. Результаты биохимического скрининга требуют дальнейшего подтверждения методами молекулярной генетики. Этот подход уже показал свою эффективность при ранней диагностике МПС II, IIIB, IVA, VI и VII типов [22, 26, 31]. Аналогичная стратегия может быть использована для разработки программ неонатального скрининга болезни Гоше, Фабри, Помпе, Краббе, Ниманна–Пика типа B, метахроматической лейкодисстрофии и других лизосомных болезней [27, 32].

Таким образом, в последние годы достигнут значительный прогресс в области биохимической и молекулярной диагностики НБО, включая ЛБН, как основы для их профилактики и пренатальной диагностики. Более того, намечены пути лечения от этих тяжелейших заболеваний и проведены первые успешные клинические испытания. И хотя эта работа находится пока в самом начале, ее перспективы внушают определенный оптимизм.

В дальнейших обзорах будут подробнее рассмотрены отдельные заболевания, входящие в различные группы ЛБН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А., и др. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2-х томах. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 792 с. [Alekseev VV, Alipov AN, Andreev VA, et al. Meditsinskie laboratornye tekhnologii. Rukovodstvo po klinicheskoi laboratornoi diagnostike. V 2-kh tomakh. Moscow: GEHOTAR-Media, 2013. 792 p. (In Russ.)]
2. Бучинская Н.В., Дубко М.Ф., Калашникова О.В., и др. Современные подходы к диагностике и лечению

- мукополисахаридоза. В сб. статей: Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Под ред. А.Б. Масленникова. Вып. 14. – Новосибирск: АртЛайн, 2010. – С. 124–132. [Buchinskaya NV, Dubko MF, Kalashnikova OV, et al. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu mukopolisakharidoza. In: Molekulyarno-biologicheskie tekhnologii v meditsinskoj praktike. Ed. dy. A.B. Maslennikov. Issue 14. Novosibirsk: ArtLayn; 2010. P. 124-132. (In Russ.)]
3. Генетика в практике врача / под ред. В.Н. Горбуновой, О.П. Романенко – СПб: Фолиант, 2013. – 456 с. [Gorbunova VN, Romanenko OP, editors. Genetika v praktike vracha. Saint Petersburg: Foliant, 2013. 456 p. (In Russ.)]
 4. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний: учебное пособие для студентов медицинских вузов. – СПб.: Специальная Литература, 1997. – 287 с. [Gorbunova VN, Baranov VS. Vvedenie v molekulyarnuyu diagnostiku i genoterapiyu nasledstvennykh zabolevanii: uchebnoe posobie dlya studentov meditsinskikh vuzov. Saint Petersburg: Spetsial'naya Literatura, 1997. 287 p. (In Russ.)]
 5. Горбунова В.Н. Молекулярная генетика – путь к индивидуальной персонализированной медицине // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 1. – С. 115–121. [Gorbunova VN. Molecular genetics – a way to the individual personalized medicine. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013; 4(1):115-121. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED41115-121>
 6. Горбунова В.Н., Стрекалов Д.Л., Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н. Клиническая генетика: учебник для вузов. – СПб: Фолиант, 2015. – 396 с. [Gorbunova VN, Strekalov DL, Suspitsyn EN, Imyanitov EN. Klinicheskaya genetika: uchebnik dlya vuzov. Saint Petersburg: Foliant, 2015. 396 p. (In Russ.)]
 7. Захарова Е.Ю. Оценка относительных частот и оптимизация методов биохимической и молекулярно-генетической диагностики наследственных болезней обмена веществ. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2012. – 254 с. [Zakharova EYu. Otsenka otnositel'nykh chastot i optimizatsiya metodov biokhimicheskoi i molekulyarno-geneticheskoi diagnostiki nasledstvennykh boleznei obmena veshchestv [dissertation]. Moscow, 2012. 254 p. (In Russ.)]
 8. Захарова Е.Ю. Лечение лизосомных болезней накопления // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии – 2008. – Т. 7. – № 4. – С. 27–32. [Zakharova EYu. Treatment for lysosomal storage diseases. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2008;7(4):27-32 (In Russ.)]
 9. Союз педиатров России. Мукополисахаридоз тип I: клинические рекомендации. (утв. Минздравом России). – М.: Союз педиатров России, 2019. – 61 с. [Soyuz pediatrov Rossii. Mukopolisakharidoz tip I: klinicheskie rekomendatsii. (utv. Minzdravom Rossii). Moscow: Soyuz pediatrov Rossii, 2019. 61 p. (In Russ.)]
 10. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: справочное пособие для врачей. – М.: Фохат, 2005. – 364 с. [Krasnopol'skaya KD. Nasledstvennye bolezni obmena veshchestv: spravochnoe posobie dlya vrachei. Moscow: Fokhat, 2005. 364 p. (In Russ.)]
 11. Куцев С.В., Захарова Е.Ю., Новиков П.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна–Пика, тип С. – М., 2015. – 29 с. [Kutsev SV, Zakharova EYu, Novikov PV, et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Nimanna-Pika, tip S. Moscow, 2015. 29 p. (In Russ.)]
 12. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Мамонов В.Е., и др. Национальные клинические рекомендации: диагностика и лечение болезни Гоше. – М.: Национальное гематологическое общество, 2014. – 21 с. [Lukina EA, Sysoeva EP, Mamonov VE, et al. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii: diagnostika i lechenie bolezni Goshe. Moscow: Natsional'noe gematologicheskoe obshchestvo, 2014. 21 p. (In Russ.)]
 13. Ассоциация медицинских генетиков. Методические рекомендации по ранней диагностике мукополисахаридозов. – М.: Ассоциация медицинских генетиков, 2019. – 56 с. [Assotsiatsiya meditsinskikh genetikov. Metodicheskie rekomendatsii po rannei diagnostike mukopolisakharidozov. Moscow: Assotsiatsiya meditsinskikh genetikov, 2019. 56 p. (In Russ.)]
 14. Союз педиатров России. Мукополисахаридоз II типа у детей. – М.: Союз педиатров России, 2016. – 31 с. [Soyuz pediatrov Rossii. Mukopolisakharidoz II tipa u detei. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii, 2016. 31 p. (In Russ.)]
 15. Новиков П.В. Лизосомные болезни накопления – актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59. – № 4. – С. 4–9. [Novikov PV. Lysosomal storage diseases: The topical problem of pediatrics and the current possibilities of pathogenetic treatment. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2014;59(4):4-9. (In Russ.)]
 16. Новиков П.В. Основные направления ранней диагностики и терапевтической коррекции наследственных заболеваний у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии: (Вопросы охраны материнства и детства). – 2006. – Т. 51. – № 6. – С. 66–72. [Novikov PV. Main lines of early diagnosis and therapeutic correction of hereditary diseases in children. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2006;51(6):66-72. (In Russ.)]
 17. Новиков П.В., Асанов А.Ю., Копишинская С.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Фабри. – М., 2015. – 27 с.

- [Novikov PV, Asanov AY, Kopishinskaya SV, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Fabri. Moscow, 2015. 27 p. (In Russ.)]
18. Шабалов Н.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., и др. Основы перинатологии, 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. Н.П. Шабалова, Ю.В. Цвелева. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 576 с. [Shabalov NP, Tsvelev YuV, Kira EF, et al. Osnovy perinatologii, 2-e izd., pererab. i dop. Shabalov NP, Tsvelev YuV, editors. Moscow: MEDpress-inform, 2002. 576 p. (In Russ.)]
19. Barth AL, Horovitz DDG. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Mucopolysaccharidosis Type II. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2018;6:232640981877909. <https://doi.org/10.1177/2326409818779097>
20. Clarke LA, Atherton AM, Burton BK, et al. Mucopolysaccharidosis Type I Newborn Screening: Best Practices for Diagnosis and Management. *J Pediatrics*. 2017;182:363-370. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.036>
21. Eisengart JB, Rudser KD, Xue Y, et al. Long-term outcomes of systemic therapies for Hurler syndrome: an international multicenter comparison. *Genet Med*. 2018;20(11):1423-1429. <https://doi.org/10.1038/gim.2018.29>
22. Escolar M., Bradshaw J., Byers V. Th., et al. Development of a Clinical Algorithm for the Early Diagnosis of Mucopolysaccharidosis III. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2020;8. <https://doi.org/10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0002>
23. Hall E, Shenoy Sh. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Neonatal Perspective. *Neoreviews*. 2019;20(6): e336-e345. <https://doi.org/10.1542/neo.20-6-e336>
24. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Molec Genet Metab*. 2017;121(3):227-240. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.016>
25. Langan ThJ, Jalal K, Amy L, et al Development of a newborn screening tool for mucopolysaccharidosis type I based on bivariate normal limits: Using glycosaminoglycan and alpha-L-iduronidase determinations on dried blood spots to predict symptoms. *JIMD Reports*. 2020;52(1):35-42. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12093>
26. Lum SH, Orchard PJ, Lund TC, et al. Outcome after a cord blood transplantation using busulfan pharmacokinetic targeted myeloablative conditioning for Hurler syndrome. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(1):91.e1-91.e4. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.08.033>
27. Nakamura K, Hattori K, Endo F. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157(1):63-71. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30291>
28. Parini R, Deodato F. Intravenous Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidoses: Clinical Effectiveness and Limitations. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2975. <https://doi.org/10.3390/ijms21082975>
29. Peck DS, Lacey JM, White AL, et al. Incorporation of Second-Tier Biomarker Testing Improves the Specificity of Newborn Screening for Mucopolysaccharidosis Type I. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(1):10. <https://doi.org/10.3390/ijns6010010>
30. Poe MD, Chagnon SL, Escolar ML. Early treatment is associated with improved cognition in Hurler syndrome. *Ann Neurol*. 2014;76(5):747-753. <https://doi.org/10.1002/ana.24246>
31. Scott CR, Elliott S, Hong X, et al. Newborn Screening for Mucopolysaccharidoses: Results of a Pilot Study with 100 000 Dried Blood Spots. *J Pediatr*. 2020;216: 204-207. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.09.036>
32. Sanders KA, Gavrilov DK, Oglesbee D, et al. A Comparative Effectiveness Study of Newborn Screening Methods for Four Lysosomal Storage Disorders. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(2):44. <https://doi.org/10.3390/ijns6020044>
33. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. The Metabolic Basis of Inherited Disease 8th ed. NY: McGraw-Hill pub., 2001. 6338 p.
34. Selvanathan A, Ellaway C, Wilson P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Preventing Neurocognitive Decline in Mucopolysaccharidosis Type II: A Case Series. *JIMD Reports*. 2018;41:81-89. https://doi.org/10.1007/8904_2018_104
35. Taylor M, Khan Sh, Stapleton M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidoses; past, present, and future. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(7):e226-e246. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.02.012>
36. Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, et al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol Gene Metab*. 2013;110(1-2):42-53. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.06.007>
37. OMIM. [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>

◆ Информация об авторе

Виктория Николаевна Горбунова — д-р биол. наук, профессор кафедры общей и молекулярной медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vngor@mail.ru.

◆ Information about the author

Victoria N. Gorbunova — PhD, Professor, Department of Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vngor@mail.ru.