

Т.А. БОКОВА^{1,2}

ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ РЕДКИХ (ОРФАННЫХ) ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРИМЕРЕ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

¹ГБУЗ Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, ²ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, РФ

Гепатоспленомегалия встречается при многих заболеваниях, с ней часто сталкиваются в своей практической деятельности врачи различных специальностей. Это ведущий клинический симптом при ряде редких (орфанных) болезней, в частности при болезни Гоше. В статье представлена подробная характеристика данного наследственного заболевания, относящегося к лизосомным болезням накопления, современные возможности его диагностики и лечения. Описано клиническое наблюдение за ребенком 6 лет с гепатоспленомегалией, которому на основании комплекса лабораторных и инструментальных методов обследования установлен диагноз «болезнь Гоше 1-го типа» и назначена патогенетическая ферментозаместительная терапия.

Ключевые слова: гепатоспленомегалия, дети, орфанные болезни, болезнь Гоше, ферментозаместительная терапия, имиглюцераза.

Цит.: Т.А. Бокова. Гепатоспленомегалия как проявление редких (орфанных) заболеваний на примере болезни Гоше. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2023; 102 (2): 124–129. DOI:

Т.А. Bokova^{1,2}

HEPATOSPLENOMEGALY AS A MANIFESTATION OF RARE (ORPHAN) DISEASES: GAUCHER DISEASE

¹M.F. Vladimirsky Moscow Oblast Regional Scientific and Research Clinical Institute (MONIKI), Moscow, ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Hepatosplenomegaly occurs in many diseases. Physicians of various specialties often encounter it in their practice. It is the main clinical symptom in a number of rare (orphan) diseases and in Gaucher disease, in particular. A detailed description of this hereditary disease related to lysosomal storage diseases is presented in the Article as well as its modern diagnostic and treatment features. A clinical case of a six y/o pediatric patient with hepatosplenomegaly who was diagnosed with Gaucher disease type 1 based on a complex of laboratory and instrumental examination methods and prescribed with pathogenetic enzyme replacement therapy is observed.

Keywords: hepatosplenomegaly, children, rare diseases, orphan diseases, Gaucher disease, enzyme replacement therapy, imiglucerase.

For citation: Т.А. Bokova. Hepatosplenomegaly as a manifestation of rare (orphan) diseases: Gaucher disease. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2023; 102 (2): 124–129. DOI:

Контактная информация:

Бокова Татьяна Алексеевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель педиатрического отделения МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, проф. каф. педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: Россия, 129110, г. Москва, л. Щепкина, 61/2

Тел.: (495) 681-52-94

t.bokova@monikiweb.ru

Статья поступила 30.01.23

Принята к печати 31.03.23

Contact Information:

Bokova Tatyana Alekseevna – Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Head of the Pediatric Department with the M.F. Vladimirsky Moscow Oblast Regional Scientific and Research Clinical Institute (MONIKI), Professor with the Department of Pediatrics with Pediatric Infectious Diseases of the Faculty of Continuing Professional Education of the Pirogov Russian National Research Medical University

Address: Russia, 129110, Moscow, Shchepkina ul., 61/2

Phone: (495) 681-52-94

t.bokova@monikiweb.ru

Received on Jan. 30, 2023

Submitted for publication on Mar. 31, 2023

Гепатоспленомегалия (гепатолиенальный синдром) – патологический симптомокомплекс с одновременным увеличением размеров печени и селезенки. Это не самостоятельная нозологическая форма, а синдром, который встречается при многих заболеваниях и служит поводом для углубленного обследования ребенка с целью выяснения его причины. Частое одновременное поражение печени и селезенки объясняется тесной анатомической связью этих органов, общей кровеносной и лимфатической системами и иннервацией, а также принадлежностью к мононуклеарной фагоцитарной системе (МФС) (ретикулоэндотелиальная система или макрофагальная система) [1]. Клинические проявления гепатоспленомегалии во многом определяются заболеванием, которое привело к увеличению размеров органов. Часто органомегалия протекает бессимптомно и выявляется случайно при диспансерном обследовании или при обследовании по поводу острого состояния (респираторные инфекции и др.) или же дети могут предъявлять жалобы на чувство тяжести и распираания в правом и/или левом подреберьях и увеличение окружности живота.

У детей гепатоспленомегалия встречается чаще, чем у взрослых, что обусловлено не только анатомо-физиологическими особенностями, но и особенностями реакции МФС на повреждение. Наиболее часто она выявляется у детей младшей возрастной группы (первые 3 года жизни), при этом спектр болезней, при которых диагностируют данный синдром, расширяется. У новорожденных и детей раннего возраста наиболее частой причиной гепатоспленомегалии являются гемолитическая болезнь, внутриутробные инфекции, врожденные пороки развития, новообразования. В более старшем возрасте она развивается при различных патологических состояниях, таких как:

- острые и хронические заболевания печени инфекционного и неинфекционного генеза;
- сердечно-сосудистые заболевания (хроническая сердечная недостаточность, врожденные и приобретенные заболевания сосудов портальной системы и др.);
- инфекционные заболевания (малярия, лейшманиоз, бруцеллез, мононуклеоз и др.), глистные и паразитарные инвазии;
- системные заболевания крови, гемобластозы;
- редкие наследственные болезни обмена (болезнь Гоше, дефицит лизосомной кислоты липазы, болезнь Нимана–Пика, болезнь Вильсона–Коновалова и др.) [1, 2].

Одно из наследственных заболеваний, при котором гепатолиенальный синдром является ведущим клиническим проявлением, – болезнь Гоше (БГ) (код по МКБ-10 E75.2 – «Другие сфинголипидозы»). БГ – наиболее частая форма лизосомных болезней накопления, причина – дефект гена *GBA*, кодирующего лизосомный

фермент β -D-глюкозидазу (глюкоцереброзидазу), ответственный за катаболизм липидов. Тип наследования аутосомно-рецессивный. При наличии двух мутантных аллелей отмечается значительное снижение (менее 30% от нормального уровня) каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению в лизосомах макрофагов глюкоцереброзида. Ген глюкоцереброзидазы картирован на хромосоме 1q21. Частота БГ в общей популяции составляет 1:40 000–1:70 000; среди евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) – 1:450–1:1000 [3, 4]. Возраст манифестации заболевания широко варьирует, а клинические проявления характеризуются полиморфизмом проявлений – от бессимптомных до тяжелых летальных форм. В зависимости от клинического течения выделяют три типа БГ:

- тип 1 – ненейропатический;
- тип 2 – инфантильный или острый нейропатический;
- тип 3 – подострый нейропатический.

БГ типа 1 встречается часто и в отличие от 2-го и 3-го типов при нем нервная система в патологический процесс не вовлекается [5]. При БГ 1-го типа основные клинические проявления – гепатоспленомегалия, геморрагический и астенический синдромы (ассоциированы с тромбоцитопенией, анемией или панцитопенией), задержка физического и полового развития, нарушение подвижности в суставах, патологические переломы, боли в костях (костные кризы) [6–8]. Гепатоспленомегалия – наиболее ранний признак БГ 1-го типа. Селезенка может увеличиваться в размерах в 5–80 раз. По мере прогрессирования заболевания и выраженного увеличения размеров органа возможно развитие инфарктов или разрыва селезенки с возникновением фатального кровотечения. Гепатомегалия может быть выражена в меньшей степени и развиваться в более поздние сроки заболевания. Геморрагический синдром обусловлен тромбоцитопенией и нарушением функции тромбоцитов и проявляется в виде развития подкожных гематом, повышенной кровоточивости слизистых оболочек, длительных кровотечений после малых оперативных вмешательств, экстракции зубов, меноррагий и др. Поражение костно-суставной системы может протекать в виде бессимптомной остеопении, колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера), а также в виде тяжелейшего остеопороза, сопровождаемого множественными патологическими переломами и ишемическими некрозами, развитием вторичных остеоартрозов и тяжелых необратимых ортопедических дефектов. Каждый третий больной может предъявлять жалобы на хронические боли в костях, которые в ряде случаев (около 9%) могут протекать в виде костных кризов – интенсивной боли в области нижних или верхних конечностей, сопровождаемой гиперемией и болезненностью в области суставов, сни-

жением двигательной активности, лихорадкой, ознобом, повышением уровня маркеров воспаления (лейкоцитоз, повышенная скорость оседания эритроцитов). БГ 1-го типа наиболее часто дебютирует в первое и второе десятилетие жизни (56%), причем у 68% пациентов – в первое десятилетие жизни, а почти у половины (48%) – в возрасте до 5–6 лет.

При БГ 2-го типа клинические проявления диагностируют уже на первом году жизни, и они быстро прогрессируют. Заболевание характеризуется развитием гепатоспленомегалии, задержкой психомоторного развития, билатеральным фиксированным косоглазием, гиперрефлексией, положительным симптомом Бабинского, прогрессирующей спастичностью с ретракцией шеи, приступами тонико-клонических судорог, резистентных к традиционной противосудорожной терапии, возможно нарушение глотания, осложняемое аспирационной пневмонией. Прогноз при данном типе заболевания неблагоприятный.

При БГ 3-го типа неврологические проявления аналогичны таковым при БГ 2-го типа, но возникают позже (чаще в возрасте 5–6 лет и старше) и протекают менее выражено. При данном типе характерно развитие окуломоторных расстройств, генерализованных тонико-клонических судорог, миоклоний. Нарушение когнитивных функций может проявляться от незначительных изменений вплоть до тяжелой деменции. Заболевание медленно прогрессирует [3, 9].

Диагностика БГ основана на выявлении характерных клинических проявлений – увеличение размеров живота и гепатоспленомегалия, задержка физического и полового развития, астенический синдром, повышенная кровоточивость, боли в костях и суставах или наличие в анамнезе переломов, возможна неврологическая симптоматика в виде глазодвигательной апраксии или сходящегося косоглазия, атаксии, снижения когнитивных функций; изменения в анализе крови – тромбоцитопения, анемия или панцитопения. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости диагностируют признаки гепатолиенального синдрома, диффузные изменения паренхимы печени и селезенки. Проведение стандартных рентгенологических исследований, МРТ и денситометрии позволяет выявить диффузный остеопороз, колбообразную деформацию дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей, очаги остеолитического остеосклероза и остеонекроза, патологических переломов. При морфологическом исследовании пунктата костного мозга обнаруживаются клетки Гоше, что одновременно позволяет исключить диагноз лимфопролиферативного заболевания, гемобластога. Диагностический маркер БГ – повышение активности хитотриозидазы (гидролитический фермент, синтезиру-

емый активированными макрофагами) в сыворотке крови. Другим высокоинформативным показателем, хорошо коррелирующим с уровнем хитотриозидазы, может быть уровень глюкозилсфингозина (Lyso-Gb1) (при БГ он значительно повышен). «Золотой стандарт» диагностики – определение активности β -D-глюкозидазы, которая при данном заболевании значительно снижена. Всем пациентам с БГ рекомендуется ДНК-диагностика. Описано более 400 мутаций, при этом мутация N370S (p.Asn409Ser) в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии наиболее часто выявляется у пациентов с БГ 1-го типа, мутация L444P (p.Leu483Pro) в гомозиготном состоянии чаще ассоциирована с тяжелым течением заболевания и с высокой частотой выявляется у больных БГ 3-го типа, мутации H255Q (p.His294Gln), D409H (p.Asp448His) и IVS2+1G>A и 84GG (p.Leu29Alafs*18) в гомозиготном состоянии характерны для БГ 2-го типа.

Дифференциальную диагностику БГ, учитывая полиморфизм и неспецифичность клинических проявлений, необходимо проводить с большим количеством заболеваний, в том числе и рядом других наследственных болезней обмена (см. таблицу) [3, 6].

Основа патогенетического лечения БГ 1-го и 3-го типов, ферментозаместительная терапия (ФЗТ), при БГ 2-го типа неэффективна, поскольку препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер. Дозу ферментного препарата для каждого больного подбирают индивидуально (от 30–60 ЕД/кг на введение при БГ 1-го типа до 120 ЕД/кг при БГ 3-го типа) и вводят один раз в 2 недели внутривенно капельно. Дозу повышают или снижают на основании оценки клинических проявлений в зависимости от достижения терапевтического эффекта. На российском фармацевтическом рынке представлены следующие препараты для ФЗТ:

- имиглюцераза – модифицированная форма кислой β -глюкоцереброзидазы человека, полученная по рекомбинантной ДНК-технологии с использованием линии клеток яичников китайских хомячков;
- велаглюцераза альфа – очищенная форма фермента β -глюкоцереброзидазы, полученная посредством технологии рекомбинантной ДНК линии человеческих клеток;
- талиглюцераза альфа – рекомбинантная активная форма β -глюкоцереброзидазы человека, которая экспрессируется в генетически модифицированных клетках корня моркови.

Один из широко используемых препаратов в лечении пациентов с БГ – имиглюцераза (Глуразим®). Препарат Глуразим® – первый биоаналог оригинального препарата имиглюцеразы, зарегистрированный в РФ в 2019 г. после проведения в соответствии с международными и российскими рекомендациями комплекса доклинических и клинических исследований. По их результатам подтверждено его полное

Дифференциальная диагностика болезни Гоше [3, 6]

Клинические проявления	Заболевания для дифференциальной диагностики
Гепатоспленомегалия	Внутриутробные инфекции Гепатит (аутоиммунный, вирусный) Другие наследственные болезни обмена (болезнь Нимана–Пика, болезнь Вильсона–Коновалова, гликогеновая болезнь, недостаточность альфа-1-антитрипсина, тирозинемия, дефицит лизосомной кислой липазы, гемохроматоз, гистиоцитоз, болезнь Фарбера и др.)
Гематологические симптомы	Лимфопролиферативные и миелопролиферативные заболевания Анемия хронических заболеваний Тромбоцитопеническая пурпура Гемофилия Болезнь Виллебранда, Дефицит фолиевой кислоты и витамина В ₁₂
Костно-суставные проявления	Идиопатический аваскулярный некроз Остеомиелит Туберкулез Боли, связанные с ростом костей Ревматологические заболевания
Неврологические симптомы	GM1-ганглиозидоз Галактосиалидоз Болезнь Вольмана Врожденная окуломоторная апраксия

соответствие оригинальному препарату по всем показателям, включая эффективность и безопасность [10–12].

В качестве иллюстрации гепатоспленомегалии как ведущего клинического симптомокомплекса при диагностике БГ, необходимости осторожности педиатров в рамках орфанных заболеваний, а также своевременного применения рутинных методов диагностики в амбулаторной практике (ультразвукового метода обследования и клинического анализа крови) приводим описание клинического наблюдения БГ у ребенка 6 лет.

Клиническое наблюдение

Девочка Е., 2016 года рождения. Ребенок от I беременности, протекавшей на фоне вагинита во II триместре и отеков в III триместре гестации. Роды I, на 38-й неделе гестации путем кесарева сечения в связи со слабостью родовой деятельности. При рождении масса тела 3300 г, длина тела 53 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Психомоторное развитие по возрасту. Прививки в срок согласно Национальному календарю. Наследственный анамнез не отягощен. До года ребенка наблюдали ортопед по поводу дисплазии тазобедренных суставов и невролог (диагноз «перинатальное поражение ЦНС»). Перенесенные заболевания: ОРВИ, бронхит в 1 мес., железодефицитная анемия (2019), гайморит, ветряная оспа, COVID-19 (2022).

В марте 2022 г. (6 лет) при диспансерном обследовании в детском саду при УЗИ брюшной полости впервые выявлено увеличение размеров печени и селезенки (печень: правая доля (ПД) 126 мм, левая доля (ЛД) 74 мм, селезенка 190×71 мм). Проведено клиническое исследование крови. По данным анализа периферической крови имели место признаки анемии (Hb 106 г/л) и тромбоцитопении (тромбо-

циты 76×10^9 /л). Участковым педиатром назначена терапия препаратами железа (железа (III) гидроксид полимальтозат) и фолиевой кислоты, рекомендована консультация гематолога. Следует отметить, что по результатам УЗИ брюшной полости и общего анализа крови, проведенных в возрасте 12 мес, патологических изменений выявлено не было. В 3 года было выявлено снижение Hb до 104 г/л, девочка наблюдалась участковым педиатром с диагнозом «железодефицитная анемия легкой степени» и получала терапию препаратом железа (III), однако исследование крови в динамике выполнено не было.

Гематолог (июнь 2022 г.) на основании клинической симптоматики, данных инструментального и лабораторного методов исследования заподозрил БГ и направил ребенка на дополнительные исследования в МГНЦ, в результате которых было установлено выраженное повышение активности хитотриозидазы (9610 мкмоль/л/ч при норме до 100 мкмоль/л/ч) и гликозилсфингозина (518 нг/мл при норме 0,2–5,0 нг/мл), а по данным энзимодиагностики – снижение активности глюкоцереброзидазы до 0,25 мкМ/л/ч (норма 1,5–25 мкМ/л/ч). Проведена ДНК-диагностика, на основании которой в гене *GBA* выявлено 2 патогенных варианта р.Asn409Ser и с.1483G в компаунд-гетерозиготном состоянии. При молекулярно-генетическом обследовании родителей у отца обнаружена мутация р.Asn409Ser, у матери – вариант RecNcil (с.1448T>C, с.1483G>C, с.1497G>C). Диагноз «БГ 1-го типа» был подтвержден.

Для углубленного обследования девочка госпитализирована в педиатрическое отделение Федерального центра (июль 2022 г.). При осмотре состояние ребенка средней тяжести по основному заболеванию. Температура тела 36,6° С. Вес 24,3 кг, рост 121 см. Девочка правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы бледно-розовые,

умеренной влажности, чистые. Пальпируются единичные из группы подчелюстные, подмышечные, паховые лимфатические узлы – мягкие, эластичные, безболезненные. Костно-мышечная система без патологических изменений, движения в суставах в полном объеме, деформаций нет. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Границы сердца не расширены, тоны ритмичные, ЧСС 94 в минуту, АД 95/55 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме (см. рисунок). Печень +2 см от края реберной дуги. Селезенка +8 см от края реберной дуги. Стул регулярный, оформленный. Дизурии нет. Нервно-психическое развитие по возрасту.

Анализ крови общий: Нб 113 г/л, эритроциты $4,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,7 \times 10^9$ /л, тромбоциты 119×10^9 /л.

Анализ крови биохимический: АЛТ 17 Ед/л (норма <40 Ед/л), АСТ 50 Ед/л (норма <42 Ед/л), билирубин общий 21 мкмоль/л (норма 3,7–20,5 мкмоль/л), щелочная фосфатаза (ЩФ) 203 Ед/л (норма 60–400 Ед/л), глюкоза 4,4 ммоль/л (норма 3,3–5,5 ммоль/л), общий холестерин 3,8 ммоль/л (норма 3,1–5,2 ммоль/л), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) 0,59 ммоль/л (0,78–1,68 ммоль/л), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) 2,6 ммоль/л (норма 1,55–3,88 ммоль/л), триглицериды (ТГ) 1,69 ммоль/л (норма 0,3–1,6 ммоль/л), железо 8,2 мкмоль/л (норма 9–21,5 мкмоль/л), трансферрин 290 мг/дл (норма 150–360 мг/дл).

Коагулограмма: показатели в пределах референсных значений.

Анализ мочи общий: без патологии.

УЗИ органов брюшной полости: желчный пузырь: размер 66×25 мм, лабильный перегиб в выходном отделе, стенки не изменены, просвет свободен. Поджелудочная железа: размер 12×9×15 мм, эхогенность паренхимы средняя, однородная, панкреатический проток не расширен. Печень: размер – ЛД 69 мм, первый сегмент 19 мм, ПД 124 мм, контур ровный, край закруглен, паренхима однородная, повышенной эхогенности, сосудистый рисунок не усилен, воротная вена 6,8 мм, печеночные вены не расширены, вне- и внутripеченочные желчные протоки не расширены. Селезенка: размеры 155×66 мм, паренхима однородная, средней эхогенности, селезеночная вена не расширена, свободная жидкость в брюшной полости и малом тазу не визуализируется, мезентериальные лимфоузлы не увеличены. Заключение: УЗ-признаки гепатоспленомегалии, диффузных изменений печени.

Фиброэластография печени: при проведении серии измерений в ПД печени – медиана 5,2 кПа, не повышена, колебания показателей эластичности в отдельных измерениях от 3,7 до 9,7 кПа, IQR 1.0; S.rate 100%. Заключение: результаты могут соответствовать отсутствию фиброза печени (F0 по шкале METAVIR).

МРТ органов брюшной полости: исследование выполнено на фоне выраженных дыхательных артефактов. Свободной и осумкованной жидкости в брюшной полости не выявлено. Печень расположена типично, увеличена, вертикальный размер ПД до 142 мм. Контур печени ровный, нижний край ПД заострен.



Рисунок. Девочка 6 лет с БГ: увеличение размера живота за счет гепатоспленомегалии (вид в прямой (а) и боковой (б) проекциях) (фото из личного архива автора).

Паренхима печени умеренно диффузно неоднородная, без очаговых изменений. Калибр воротной вены до 10 мм. Внутри- и внепеченочные желчные протоки без особенностей. Желчный пузырь расположен типично, поперечным размером до 26 мм. Стенка пузыря не утолщена. Содержимое без убедительных данных за наличие конкрементов. Селезенка значительно увеличена косовертикальным размером до 190 мм, контуры четкие, ровные, паренхима неоднородная за счет расширенных внутриорганных сосудов. Селезеночная вена калибром до 5,7 мм. Левая почка компрессирована селезенкой, правая – без особенностей. Поджелудочная железа визуализируется на всем протяжении, не увеличена, контуры ровные, паренхима однородная. Вирсунгов проток не расширен. Регионарные лимфатические узлы в воротах печени менее 10 мм по короткой оси. Вычисленные объемы (с учетом погрешностей): печени – 951 см³ (среднее значение для данного возраста 594 см³) [13]; селезенки – 664 см³ (референсные значения 110–340 см³) [14]. Заключение: МР-картина гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы печени, выраженной спленомегалии с компрессией левой почки.

Цифровая рентгенография нижних конечностей: на рентгенограмме бедренных костей с захватом коленных суставов в прямой проекции отмечается колбообразная деформация метадиафизов бедренных костей. Коленные суставы расположены асимметрично – левый ниже правого на 3 мм. Окружающие мягкие ткани без особенностей. Костная структура несколько неоднородная, с участками разрежения костной ткани большеберцовых костей с обеих сторон. Заключение: рентгенологические признаки могут соответствовать БГ.

Рентгенография кистей: костный возраст соответствует 5,5 года. Визуализируются ядра окостенения многоугольных и ладьевидных костей. Прозрачность костной ткани повышена.

Денситометрия: минеральная плотность костей находится в пределах возрастных значений. BMD – 0,659 г/см², z-score – 0,1.

УЗИ щитовидной железы: патологии не выявлено.

ЭхоКГ: полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, клапаны и круп-

ные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме. Данных за врожденные пороки сердца и легочную гипертензию нет.

Заключительный диагноз: болезнь Гоше, 1-й тип (E75.2). Аутосомно-рецессивный тип наследования.

Рекомендовано включение ребенка в региональный сегмент Федерального регистра орфанных заболеваний, назначено патогенетическое лечение – ФЗТ имиглюцеразой в дозе 1200 ЕД на введение (что соответствует 50 Ед/кг) внутривенно капельно 2 раза в месяц.

В январе 2023 г. инициирована ФЗТ, самочувствие ребенка на фоне терапии удовлетворительное.

Заключение

Таким образом, гепатоспленомегалия, как частый синдром, с которым сталкиваются в повседневной деятельности врачи различных специальностей, требует своевременного комплекса диагностических мероприятий для уточнения причины его развития. При этом следует помнить, что увеличение размеров печени и селезенки – ведущий клинический симптом и

при ряде редких (орфанных) болезней, в частности при БГ. Обязательно при дифференциальной диагностике включать в диагностический поиск и наследственные болезни накопления и своевременно направлять пациентов на консультацию к генетике для необходимых исследований.

Финансирование: автор заявил об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Funding: the author received no financial support for this manuscript.

Conflict of Interest: the author declare that they have no conflict of interest.

Publisher's Note: *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Bokova T.A.  0000-0001-6428-7424

Список литературы

1. Канкасова М.Н., Мохова О.Г., Поздеева О.С. Гепатолиенальный синдром в практике педиатра. Практическая медицина. 2017; 10 (111): 16–21.
2. Сурков А.Н. Дифференциальная диагностика гепатолиенального синдрома у детей. Практика педиатра. Сентябрь. 2013: 7–15.
3. Клинические рекомендации. Другие сфинголипидозы (болезнь Гоше). М., 2020. <https://med-gen.ru/docs/recomend-goshe.pdf>.
4. Stone DL, Tayebi N, Orvisky E, et al. Glucocerebrosidase gene mutations in patients with type 2 Gaucher disease. Hum. Mutat. 2000; 15 (2): 181–188. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(200002)15:2<181::AID-HUMU7>3.0.CO;2-S. PMID: 10649495.
5. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. Eur. J. Pediatr. 2004; 163: 58–66. DOI: 10.1007/s00431-003-1362-0.
6. 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 (4): 19–24. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-4-19-24>.
7. Kallish S, Kaplan P. A disease severity scoring system for children with type 1 Gaucher disease. Eur. J. Pediatr. 2013; 172: 39–43. DOI: 10.1007/s00431-012-1830-5.
8. 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: 10–21. <https://thruj.ru/index.php/thruj/article/view/419>.
9. Бокова Т.А. Болезнь Гоше: орфанное заболевание в практике педиатра. Лечащий врач. 2019; 9: 21–23. DOI: 10.26295/OS.2019.69.16.003.
10. Дегтерев М.Б., Смоллов М.А., Вишневский А.Ю., Шукуров Р.Р. Физико-химическая характеристика имиглюцеразы биоаналогичного и референтного препарата масс-спектрометрическими методами. В кн.: Биотехнология: состояние и перспективы развития. Материалы международного конгресса. М., 2019: 302–303.
11. Фитилёв С.В., Возжаев А.В., Шкробнева И.И. и др. Результаты открытого рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы по оценке безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим (имиглюцераза) в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев. Онкогематология. 2019; 14 (4): 73–83. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-73-83.
12. Сысоева Е.П., Пономарев 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 (1): 8–23. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-8-23>.
13. 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 May; 16(3): 244–249. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2011.01624.x.
14. Prassopoulos P, Daskalogiannaki M, Raissaki M, et al. Determination of normal splenic volume on computed tomography in relation to age, gender and body habitus. Eur. Radiol. 1997; 7 (2): 246–248. <https://doi.org/10.1007/s003300050145>.