

Особенности диагностики болезни Гоше у детей в Российской Федерации

Г.Б. Мовсисян^{1,2}, А.Н. Сурков^{1,2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2}, К.В. Савостьянов¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Гоар Борисовна Мовсисян movsisyan@nczd.ru

Актуальность. Алгоритмы диагностики являются эффективным инструментом для раннего выявления и правильного мониторинга пациентов с редкой патологией.

Цель исследования — изучить эпидемиологические, анамнестические, клинико-лабораторные особенности болезни Гоше (БГ) у детей в Российской Федерации (РФ) для усовершенствования алгоритма ее диагностики в педиатрической когорте пациентов.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование данных о детях с БГ, включенных в педиатрический регистр ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Период учета данных — с 2006 по 2016 г.

Результаты. В базе данных зарегистрированы 115 детей с БГ. Распространенность заболевания составила 0,32 на 100 тыс. детского населения с преобладанием в Уральском и Северо-Кавказском федеральных округах. Только у 25 % пациентов диагноз подтверждается в течение 6 мес с момента первичного обращения. Семейный характер симптоматики установлен в 22 % случаев. Клинический полиморфизм БГ приводит к ошибочной трактовке диагноза при первичной обращаемости в 85 % случаев; проведению необоснованных диагностических и лечебных мероприятий, в том числе хирургических, в 70 % и 50 % случаев соответственно, таким образом, приводя к отсрочке установления правильного диагноза до 3,5 года и назначению адекватного лечения до 4 лет с момента обследования. Ключевые параметры диагностики БГ включают: поражение паренхиматозных органов в виде спленомегалии у 100 % и гепатомегалии у 94,8 % пациентов; изменение гематологических показателей в виде анемии у 86,1 % и тромбоцитопении у 91,3 %; изменение биомаркеров в виде повышения активностей хитотриозидазы у 94,0 % и аспартатаминотрансферазы у 51,0 %; концентрации ферритина у 70,6 %, на фоне снижения содержания железа у 60,5 % и показателей липидного обмена (холестерина у 54,0 % и липопротеидов высокой плотности у 85,0 %); удлинение в коагулограмме активированного частичного тромбопластинового времени у 66,2 % и протромбированного времени у 51,6 %; патологию костной системы в виде хронических костных болей и костных кризов у 43 % и 18 % больных соответственно; деформацию конечностей по типу «коля Эрленмейера» на рентгенограмме у 55,6 %; вовлечение центральной нервной системы у пациентов с БГ II и III типов в виде окуломоторной апраксии в 100 % случаев. Предложен усовершенствованный алгоритм диагностики БГ у детей.

Заключение. Оптимизация алгоритма диагностики БГ в педиатрии позволит улучшить оказание медицинской помощи детям с данной орфанной патологией в РФ.

Ключевые слова: болезнь Гоше, диагностика, дети, гепатоспленомегалия, цитопения, костные кризы, β -D-глюкозидаза, спленэктомия

Для цитирования: Мовсисян Г.Б., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. Особенности диагностики болезни Гоше у детей в Российской Федерации. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):42–53.

Features of the diagnosis of Gaucher disease in children in the Russian Federation

G.B. Movsisyan^{1,2}, A.N. Surkov^{1,2}, L.S. Namazova-Baranova^{1,2}, K.V. Savostyanov¹

¹National Health Medical Research Center for Children, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2 Lomonosovskiy Prosp., Moscow, 119991, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Relevance. Diagnostic algorithms are an effective tool for the early detection and proper monitoring of patients with a rare pathology.

The purpose of the study was to study the epidemiological, medical history, clinical and laboratory features of Gaucher disease (GD) in children in the Russian Federation (RF) to improve the algorithm for its diagnosis in a pediatric cohort of patients.

Materials and methods. A retrospective study of data on children with GD included in the pediatric registry of National Health Medical Research Center for Children of the Ministry of Health of Russia was conducted. The data recording period is from 2006 to 2016.

Results. The database contains 115 children with GD. The prevalence of the disease was 0.32 per 100 thousand children, with predominance in the Ural and North Caucasian federal districts. Only in 25 % of patients the diagnosis is confirmed within 6 months of the initial treatment. The family nature of the symptoms is established in 22 % of cases. Clinical polymorphism of GD leads to an erroneous interpretation of the diagnosis at primary reversibility in 85 % of cases; unjustified diagnostic and therapeutic measures, including surgical ones, in 70 % and 50 % of cases, respectively, thus leading to a delay in establishing the correct diagnosis up to 3.5 years and prescribing adequate treatment up to 4 years from the date of the examination. Key parameters for diagnosing GD include: damage to the parenchymal organs in the form of splenomegaly in 100 % and hepatomegaly in 94.8 % of patients; a change in hematological parameters in the form of anemia in 86.1 % and thrombocytopenia in 91.3 %; a change in biomarkers in the form of an increase in chitotriosidase activities in 94.0 % and aspartate aminotransferase in 51.0 %; ferritin concentration in 70.6 %, against a background of a decrease in iron content in 60.5 % and lipid metabolism (cholesterol in 54.0 % and high density lipoproteids in 85.0 %); elongation in the coagulogram of activated partial thromboplastin time in 66.2 % and prothrombotic time in 51.6 %; pathology of the skeletal system in the form of chronic bone pain and bone crises in 43 %

and 18 % of patients, respectively; limb deformity of the type of “Erlenmeyer flasks” on the radiograph in 55.6 %; involvement of the central nervous system in patients with type II and type III hypertension in the form of oculomotor apraxia in 100 % of cases. An improved algorithm for diagnosing GD in children is proposed.

Conclusion. Optimization of the algorithm for diagnosing GD in pediatrics will improve the provision of medical care to children with this orphan pathology in the RF.

Key words: Gaucher disease, diagnosis, children, hepatosplenomegaly, cytopenia, bone crises, β -D-glucosidase, splenectomy

For citation: Movsisyan G.B., Surkov A.N., Namazova-Baranova L.S., Savostyanov K.V. Features of the diagnosis of Gaucher disease in children in the Russian Federation. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2020;7(2):42–53.

Информация об авторах

Г.Б. Мовсисян: к.м.н., врач-педиатр гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей, ассистент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: movsisyan@nczd.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2881-4703>, SPIN-код: 4478-8711

А.Н. Сурков: д.м.н., заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: surkov@nczd.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

Л.С. Намазова-Баранова: академик РАН, д.м.н., профессор, директор НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lsnamazova@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>, SPIN-код: 1312-2147

К.В. Савостьянов: к.б.н., заведующий лабораторией молекулярной генетики и клеточной биологии НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей, e-mail: savostyanovKV@nczd.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4885-4171>, SPIN-код: 6377-3090

Information about the authors

G.B. Movsisyan: Cand. of Sci. (Med.), Pediatrician of the Gastroenterological Department with the Hepatological Group of the Research Institute of Pediatrics at National Health Medical Research Center for Children, Ministry of Health of Russia, Assistant Department of Faculty Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: movsisyan@nczd.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2881-4703>, SPIN-code: 4478-8711

A.N. Surkov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Gastroenterological Department with the Hepatological Group of the Research Institute of Pediatrics at National Health Medical Research Center for Children, Ministry of Health of Russia, Associate Professor Department of Faculty Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: surkov@nczd.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

L.S. Namazova-Baranova: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatrics at National Health Medical Research Center for Children, Ministry of Health of Russia, Head of Department of Faculty Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lsnamazova@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>, SPIN-code: 1312-2147

K.V. Savostyanov: Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Genetics and Cell Biology of the Research Institute of Pediatrics at National Health Medical Research Center for Children, Ministry of Health of Russia, e-mail: savostyanovKV@nczd.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4885-4171>, SPIN-code: 6377-3090

Вклад авторов

Г.Б. Мовсисян: обзор публикаций по теме статьи, сбор материала и анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

А.Н. Сурков: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Л.С. Намазова-Баранова, К.В. Савостьянов: анализ полученных данных, научное редактирование статьи

Authors' contributions

G.B. Movsisyan: review of publications on the topic of the article, collecting material and analyzing the data obtained, preparing a list of references, writing the text of the article

A.N. Surkov: article design development, scientific editing of the article

L.S. Namazova-Baranova, K.V. Savostyanov: analyzing the data obtained, scientific editing of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Болезнь Гоше (БГ, глюкозилцерамидный липидоз, код по МКБ-10 – E75.2 Другие сфинголипидозы) – наиболее распространенная аутосомно-рецессивно наследуемая лизосомная патология, характеризующаяся количественным и/или качественным дефицитом активности катаболического фермента глюкоцереброзидазы (β -D-глюкозидазы), участвующего в процессе деградации продуктов клеточного обмена (как правило, клеток крови), что приводит к накоплению его метаболического субстрата (глюкоцереброзида) в макрофагах и моноцитах ретикулоэндотелиальной системы (гистиоцитах селезенки, костного моз-

га и лимфатических узлов; купферовских клетках печени; остеокластах костной ткани; микроглии центральной нервной системы (ЦНС); альвеолярных макрофагах легких; меланоцитах кожи; гистиоцитах гастроинтестинального и мочеполового трактов и перитонеума) с последующей активацией Т-клеточной системы и секрецией воспалительных цитокинов и цитотоксических медиаторов, лежащих в основе полиорганного поражения [1–3].

По последним данным, общепопуляционная распространенность БГ колеблется от 0,70 до 1,75 на 100 000, с наибольшей частотой встречаемости у евреев-ашкенази – от 1:450 до 1:2500 [1–6].

Многообразие сочетаний различных признаков при БГ дает широкий спектр клинических вариантов заболевания. Традиционная классификация БГ основывается на наличии, степени выраженности и скорости поражения ЦНС [1]. Выделяют 3 основных клинических варианта заболевания, среди которых БГ I типа (ненейропатическая форма) встречается в 90–95 % случаев с распространенностью 1:40 000 – 1:70 000 живых новорожденных, в то время как БГ II и III типов (острая и хроническая нейропатические формы) составляют соответственно 1–5 % и 5–10 % всех случаев заболевания, с частотой выявления 1:100 000 – 1:500 000 новорожденных [4, 5].

До настоящего времени в связи с различными комбинациями клинических признаков возникают сложности в диагностике БГ и дифференцировке ее вариантов, вследствие чего рядом исследователей предложены классификации, включающие подтипы заболевания. Трудность диагностики нередко определяется длительным клинически бессимптомным течением болезни у пациента и только подробный физикальный осмотр позволяет установить значимые отклонения в состоянии здоровья.

Известны более 450 различных мутаций гена *GBA*, приводящих к развитию заболевания. «Золотым стандартом» диагностики БГ является выявление снижения активности фермента β -D-глюкозидазы в лейкоцитах цельной крови или сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии. Однако подобная диагностика возможна лишь в оснащенных специальным оборудованием лабораториях, нередко удаленных от стационаров, что приводит к отсрочке назначения терапии [5–7].

Клиническое многообразие, неоднородность выраженности симптомов БГ и недостаточная информированность медицинского сообщества о патологии служат причиной диагностических ошибок, несвоевременного выявления заболевания и позднего начала эффективной терапии.

Спектр жалоб при БГ у ребенка многообразен. Заболевание наиболее вероятно у пациента с необъяснимым увеличением селезенки и печени, цитопенией и поражением костной системы. У детей, в отличие от взрослых, сочетание органомегалии, гематологических нарушений и патологии костной ткани встречается более часто, в большинстве случаев заболевание дебютирует двумя–тремя и более симптомами, однако их неспецифичность не позволяет своевременно предположить диагноз и направить ребенка на специализированное обследование [8–10].

Диагностика БГ сложна для клиницистов, поскольку заболевание является редким, имеет прогрессирующее течение и характеризуется вовлечением различных органов и систем. Врачи различных специальностей чаще всего исключают другую патологию и проводят множество необоснованных мероприятий для установления диагноза, тем самым отдаляя пациента от доступа к своевременной и над-

лежащей медицинской помощи. В связи с тем, что спленомегалия, тромбоцитопения и анемия являются распространенными симптомами БГ, таких пациентов часто направляют к гематологу. Согласно данным Международного регистра БГ от 2008 г., спленомегалия и тромбоцитопения были выявлены у 86 % и 60 % пациентов соответственно [10].

Следует отметить, что из-за неспецифичности симптомов БГ и отсутствия настороженности врачей диагностический поиск нередко может длиться до 10 лет, что приводит к развитию у пациентов тяжелых и даже фатальных осложнений. В некоторых случаях больной попадает на прием к врачу-специалисту уже при развитии выраженных изменений с необратимыми осложнениями в виде кровотечения и септического поражения вследствие тяжелой цитопении, остеопороза, переломов, асептических некрозов костей, легочной гипертензии и фиброза печени вследствие необоснованно проведенной спленэктомии. Раннее установление правильного диагноза в настоящее время обеспечивает пациентов доступным высокоэффективным патогенетическим лечением с применением ферментной заместительной терапии, которая безопасна и позволяет эффективно купировать гепатоспленомегалию, инфильтрацию костного мозга, цитопению, костные кризы и остеопению, но при поздней инициации не влияет на необратимые изменения [11–13].

Таким образом, результаты международных исследований свидетельствуют о необходимости анализа диагностики БГ у детей в Российской Федерации (РФ) и определяют необходимость разработки алгоритма дифференциальной диагностики, особенно в педиатрической когорте пациентов.

Мероприятия для своевременной верификации диагноза на современном этапе включают создание алгоритмов диагностики. В 2011 г. Р.К. Mistry et al., обобщив опыт международных наблюдений, разработали алгоритмы диагностики и мониторинга взрослой когорты пациентов с БГ, после чего энзимодиагностика по методу сухой капли крови стала легким и доступным способом скрининга заболевания [9].

В 2014 г. М. Di Rocco et al. был предложен алгоритм диагностики БГ у детей, учитывающий данные физикального осмотра и лабораторно-инструментальных методов исследования. Первым клиническим симптомом, с которым сталкивается врач-педиатр, по мнению авторов, является спленомегалия, так как она встречается у 95 % пациентов. С помощью лабораторной диагностики выявляются характерные для БГ изменения в анализе крови в виде тромбоцитопении и анемии. Дополнительные диагностические признаки представлены: деформацией костей по типу «колб Эрленмейера», которая встречается с частотой до 49 %; повышением уровней ферритина и TRACP; наличием окуломоторной апраксии и задержки физического развития. Авторы рекомендуют проводить энзимодиагностику при наличии спленомегалии, ане-

мии и тромбоцитопении в сочетании с одним дополнительным критерием и при отсутствии других причин увеличения селезенки. Однако данный алгоритм имеет ряд недостатков в связи с тем, что в качестве исходного симптома учитывается только спленомегалия. Авторы не рассматривают другие клинические симптомы, на основании которых врач-педиатр должен заподозрить БГ и выстроить правильный алгоритм диагностического поиска [14].

Совершенствование алгоритмов диагностики связано с повышением настороженности в отношении редких болезней. В настоящее время не изучена частота встречаемости БГ у детей в различных федеральных округах РФ, не существует оптимизированных алгоритмов для диагностики заболевания. Верификация БГ на первичном этапе часто сопряжена с большим количеством необоснованных диагностических и лечебных вмешательств, отсроченной инициацией терапии и развитием необратимых осложнений, снижающих качество жизни пациента. Поэтому актуальным в настоящее время является вопрос оптимизации подходов к оказанию медицинской помощи детям с БГ в РФ.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование данных о пациентах с БГ, включенных в педиатрический регистр.

Критерии соответствия

В регистр включали данные, полученные из выписных эпикризов и врачебных заключений пациентов в возрасте до 18 лет с подтвержденными результатами энзимодиагностики и/или молекулярно-генетического исследования с диагнозом БГ.

Условия проведения

Исследование проводили на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (НМИЦ ЗД). Проанализированы данные пациентов, наблюдавшихся в период с января 2006 г. по январь 2016 г.

Методика сбора информации

Проведено ретроспективное исследование данных о детях с БГ, включенных в регистр.

1. Анализ эпидемиологических аспектов БГ у детей в РФ: проведен расчет показателей распространенности и заболеваемости БГ в целом и по отдельным федеральным округам, оценка динамики выявляемости заболевания на основании данных НМИЦ ЗД и Федеральной службы государственной статистики РФ.

Для расчета показателя распространенности и заболеваемости детей с БГ в РФ использовали данные среднегодовой численности детского населения (в возрасте до 17 лет 11 месяцев 29 дней) на момент 1 января 2016 г. в каждом федеральном округе РФ, полученные Федеральной службой государственной статистики РФ [15–17].

Показатель рассчитывали по формуле:

$$Y = n \times 10^5 / N, \text{ где}$$

Y — показатель заболеваемости/распространенности, рассчитанный на 100 000 детского населения;

n — число детей с БГ впервые выявленных/общее на указанный период;

N — среднегодовая численность детского населения.

2. Оценка особенностей диагностики БГ у детей в РФ — причины обращения пациентов, спектр консультирующих специалистов, способы первичного обследования, ошибочные диагнозы, частота и многообразие клинико-лабораторных признаков на этапе постановки диагноза.

3. Для усовершенствования диагностики БГ за основу взят алгоритм, предложенный M. Di Rocco et al. в 2014 г. На основании анализа особенностей диагностики, частоты первичных симптомов и учета состояния клинической и параклинической диагностики БГ в отечественной педиатрии на современном этапе проведена оптимизация алгоритма диагностики, где в качестве исходных данных учитываются анамнестические, клинико-лабораторные и инструментальные признаки заболевания [14].

4. Регистр пациентов создан с использованием программного обеспечения MySQL (Oracle, США).

Результаты

Среди 115 пациентов, наблюдавшихся в отделении, заболевание было первично верифицировано у 20 (17,4 %) детей, в то время как 95 (82,6 %) детей поступили с диагнозом, установленным по месту жительства.

Эпидемиология болезни Гоше

По числу зарегистрированных детей с БГ в РФ за период с 2010 по 2016 г. отмечена положительная динамика показателей распространенности патологии и заболеваемости (рис. 1).

К 1 января 2016 г., по данным Федеральной службы государственной статистики, на территории РФ зарегистрированы 136 детей с БГ. В итоге общая распро-



Рис. 1. Показатели заболеваемости и распространенности БГ у детей (данные за 2010–2016 гг.)

Fig. 1. The incidence and prevalence of Gaucher disease (GD) in children (data for 2010–2016)

страненность заболевания составила 0,47 на 100 тыс. детского населения. Самый высокий уровень распространенности болезни отмечен в Уральском федеральном округе — 0,68 на 100 тыс. детского населения, самый низкий — в Дальневосточном федеральном округе, где составил 0,31 на 100 тыс. детского населения (табл. 1).

Таким образом, данные по численности детей с БГ в РФ не отражают истинную распространенность патологии в нашей стране, поскольку при сопоставлении полученных результатов со статистическими показателями зарубежных государств со значительно меньшей численностью населения получены более низкие цифры [18]. Установленные различия могут быть связаны с отсутствием неонатального скрининга для БГ в РФ, существенной гиподиагностикой патологии и невключением в анализ пациентов старше 18 лет.

Анамнестические особенности

По данным анализа 115 историй болезни причиной начала обследования у большинства детей было увеличение живота за счет гепатоспленомегалии, геморрагического синдрома в виде носовых кровотечений и подкожных гематом. У 50 % пациентов изменения в гематологических показателях в виде анемии и/или тромбоцитопении и сплено- и/или гепатомегалии были выявлены при диспансерном осмотре у врача-педиатра в ходе рутинных исследований, а у 28 % детей — при обследовании в стационаре по поводу интеркуррентной патологии, наиболее часто представленной в виде респираторной или кишечной инфекции. В связи с отягощенным семейным анамнезом по БГ были обследованы 8 % детей (рис. 2).

В целом на этапе диагностического поиска пациенты были консультированы врачами 8 различных специальностей, каждый ребенок был осмотрен врачами не менее 3–4 специальностей. С учетом

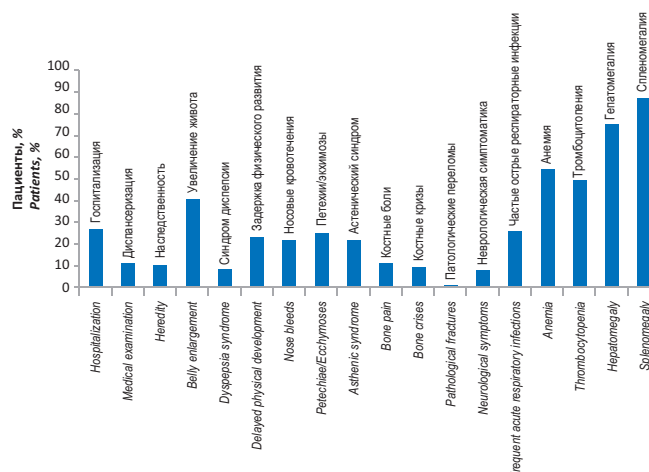


Рис. 2. Причины обследования у детей с БГ в дебюте заболевания

Fig. 2. Reasons for examination in children with GD in the debut of the disease

особенностей первичной диагностики в РФ все больные были консультированы врачом-педиатром, 94 (81,2 %) пациента в связи с выявлением цитопенического и геморрагического синдромов, спленомегалии были направлены к врачу-гематологу, 65 детей (56,5 %) при обнаружении гепатоспленомегалии были осмотрены врачом-гастроэнтерологом; учитывая наличие острых болей в костях, 23 (20,0 %) ребенка были консультированы врачом-ортопедом/хирургом; задержка психомоторного развития у 22 (19,1 %) пациентов предопределила обращаемость к врачу-психоневрологу (табл. 2).

Врачебные ошибки на этапе установления диагноза

В ходе дифференциально-диагностического поиска у большинства детей с БГ первоначально были установлены ошибочные диагнозы и назначена неверная терапия. Наиболее часто детям устанавли-

Таблица 1. Распространенность БГ у детей на территории РФ (по данным на январь 2016 г.)

Table 1. The prevalence of GD in children in the territory of the Russian Federation (according to data for January 2016)

Федеральный округ Federal District	Численность детского населения Child population	Число случаев, абс. Number of cases, abs.	Число случаев, % Number of cases, %	Распространенность, на 100 тыс. детского населения Prevalence, per 100 thousand children
Центральный Central	6 705 371	24	17,7	0,36
Северо-Западный Northwestern	2 471 176	9	6,6	0,36
Южный South	3 161 164	18	13,2	0,57
Северо-Кавказский North Caucasian	2 622 077	13	9,6	0,50
Приволжский Volga	5 878 008	24	17,7	0,41
Уральский Ural	2 655 059	18	13,2	0,68
Сибирский Siberian	4 212 779	26	19,1	0,62
Дальневосточный Far Eastern	1 308 834	4	2,9	0,31
Всего Total	29 014 468	136	100	0,47

Таблица 2. Спектр врачей-специалистов, предполагаемых патологий и лечения у пациентов с БГ на этапе диагностического поиска
Table 2. Range of medical specialists, suspected pathologies and treatment in patients with GD at the stage of diagnostic search

Врачи-специалисты (частота обращения) <i>Specialist doctors (frequency of circulation)</i>	Предполагаемый диагноз <i>Alleged diagnosis</i>	Лечение <i>Treatment</i>
Педиатр (100 %) <i>Pediatrician</i>	Железодefицитная анемия, инфекционный мононуклеоз, паразитарная инвазия <i>Iron deficiency anemia, infectious mononucleosis, parasitic invasion</i>	Препараты железа <i>Iron preparations</i>
Гематолог (81,2 %) <i>Hematologist</i>	Железодefицитная анемия, гемобластоз, иммунная тромбоцитопения, гистиоцитоз <i>Iron-deficiency anemia, hemoblastosis, immune thrombocytopenia, histiocytosis</i>	Препараты железа, трансфузии компонентов крови, глюкокортикостероиды, спленэктомия, химиотерапия <i>Iron preparations, transfusion of blood components, glucocorticosteroids, splenectomy, chemotherapy</i>
Гастроэнтеролог (56,5 %) <i>Gastroenterologist</i>	Вирусный гепатит, цирроз с портальной гипертензией, врожденный фиброз печени <i>Viral hepatitis, cirrhosis with portal hypertension, congenital liver fibrosis</i>	Гепатопротекторы, противовирусные препараты <i>Hepatoprotectors, antiviral drugs</i>
Ортопед/хирург (23,5 %) <i>Podiatrist/surgeon</i>	Остеомиелит, реактивный артрит, ювенильный ревматоидный артрит <i>Osteomyelitis, reactive arthritis, juvenile rheumatoid arthritis</i>	Хирургическое лечение, антибактериальная терапия, глюкокортикостероиды <i>Surgical treatment, antibiotic therapy, glucocorticosteroids</i>
Психоневролог (20,0 %) <i>Neuropsychiatrist</i>	Перинатальное поражение ЦНС, болезнь накопления <i>Perinatal damage to the central nervous system, accumulation disease</i>	Ноотропная терапия, реабилитация <i>Nootropic therapy, rehabilitation</i>
Генетик (14,0 %) <i>Geneticist</i>	Болезнь Ниманна–Пика, болезнь накопления <i>Niemann–Pick disease, accumulation disease</i>	
Оториноларинголог (13,0 %) <i>Otorhinolaryngologist</i>	Рецидивирующие носовые кровотечения <i>Recurrent nosebleeds</i>	Ангиопротекторы, склерозирование сосудов зоны Киссельбаха <i>Angioprotectors, vascular sclerosis of the Kisselbach zone</i>
Эндокринолог (6,1 %) <i>Endocrinologist</i>	Задержка физического развития <i>Delayed physical development</i>	
Офтальмолог (5,2 %) <i>Ophthalmologist</i>	Перинатальное поражение ЦНС <i>Perinatal damage to the central nervous system</i>	
Ревматолог (1,7 %) <i>Rheumatologist</i>	Ювенильный ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит <i>Juvenile rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis</i>	Нестероидные противовоспалительные препараты <i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i>
Дерматолог (1,7 %) <i>Dermatologist</i>	Нарушение пигментации, геморрагический синдром <i>Pigmentation disorder, hemorrhagic syndrome</i>	

вали диагноз гемобластоза, железодefицитной анемии или болезни печени неясной этиологии. Также перечень предполагаемых диагнозов у детей с БГ включал инфекционные, метаболические, гематологические и аутоиммунные заболевания.

Так, у 30 (26,1 %) обследованных детей снижение концентрации гемоглобина было расценено как железодefицитная анемия с последующим назначением препаратов железа, на фоне приема которых не выявлено положительной динамики. У 6 (5,2 %) пациентов в возрасте от 3 до 10 лет в связи с выраженной спленомегалией и тяжелой цитопенией по месту жительства ошибочно проведена спленэктомия. Наличие гепатоспленомегалии и/или панцитопении у 58 (50,4 %) детей было воспринято как течение онкогематологического заболевания. Цирроз печени с портальной гипертензией был ошибочно диагностирован у 15 (13,0 %) детей, гепатит инфекционной этиологии — у 49 (42,6 %). У 11 (9,6 %) пациентов костные кризы трактовали как течение остеомиелита, поэтому оперативное лечение проведено 4 детям, лечение глюкокортикостероидами — у 2 пациентов

и антибактериальная терапия назначена 7 больным. В результате ошибочной интерпретации морфологической картины аспирата костного мозга 1 ребенку была проведена химиотерапия. В связи с неустановленной причиной цитопении 3 детям были проведены переливания компонентов крови (см. табл. 2).

Несмотря на то, что энзимодиагностика доступна с начала 1970 г., пункция костного мозга у 74 (64,3 %) пациентов была ведущим первичным диагностическим тестом, причем в 12 (10,4 %) случаях она проводилась повторно. Как видно из рис. 3, с 2000 по 2015 г. данный диагностический метод являлся преобладающим при первичном обследовании в связи с тем, что в дифференциально-диагностическом поиске на 1-м месте стояло исключение онкогематологической патологии.

В более редких случаях предварительный диагноз основывался на описании морфологического материала биоптатов печени или удаленной селезенки. Энзимодиагностика в большинстве случаев применялась в качестве первичного метода только у пациентов с отягощенной наследственностью по БГ.

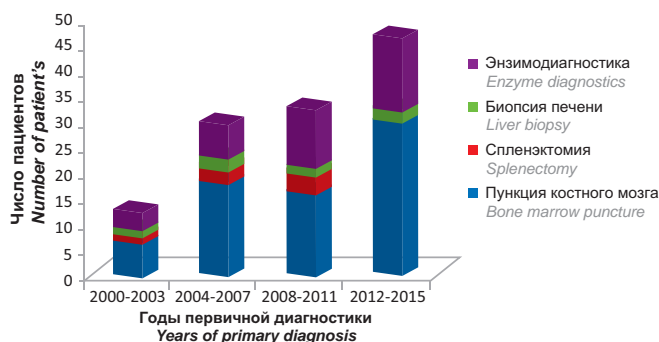


Рис. 3. Способы первичной диагностики БГ за период с 2000 по 2015 г.

Fig. 3. Methods of primary diagnosis of GD for the period from 2000 to 2015

Клинические проявления болезни Гоше

Наиболее часто клиническая картина БГ проявлялась увеличением селезенки и печени (рис. 4), среди других лабораторных маркеров отмечены тромбоцитопения и анемия (рис. 5). Установлены характерные для БГ изменения биохимических показателей: снижение уровней холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), железа и повышение активности хитотриозидазы, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и концентрации ферритина. В коагулограмме выявлено удлинение протромбинового (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового (АЧТВ) времени.

Оптимизация алгоритма диагностики

Для оптимизации ранней диагностики БГ у детей нами были проанализированы анамнестические данные пациентов, включающие информацию о перинатальном анамнезе, наследственности, причинах обследования, сроках дебюта и установления диагноза, обращаемости к врачам различных специальностей, диагностических и лечебных ошибках. Перечень специфичных симптомов составлен на



Рис. 4. Клинические признаки БГ при поступлении в НМИЦ ЗД

Fig. 4. Clinical signs of GD upon admission to the National Health Medical Research Center for Children

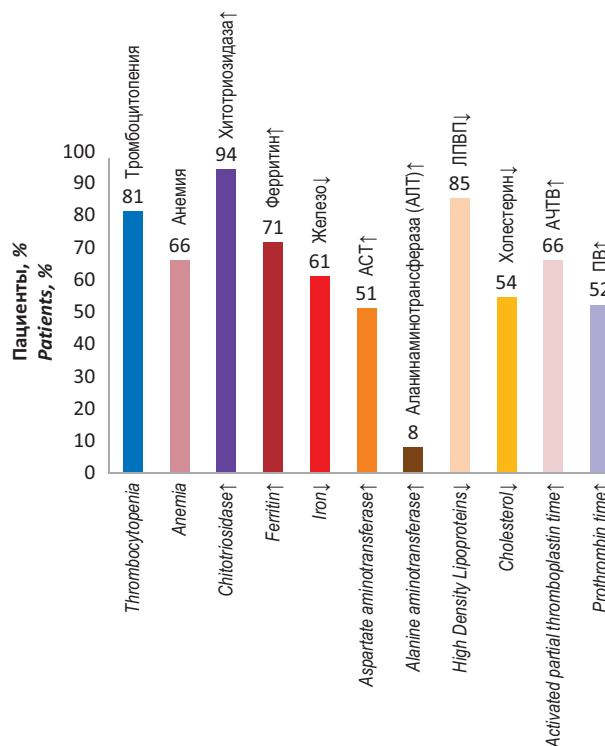


Рис. 5. Лабораторные признаки БГ при поступлении в НМИЦ ЗД

Fig. 5. Laboratory signs of GD upon admission to the National Health Medical Research Center for Children

основании анализа отечественных и иностранных литературных источников и собственного опыта работы с детьми, страдающими БГ. Проведена оценка результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов при постановке диагноза с выявлением наиболее ключевых признаков исследуемой патологии в сопоставлении с данными международных исследований, на основании чего оптимизированы алгоритм диагностики БГ у детей, представленный на рис. 6.

Обсуждение

БГ является наиболее распространенной лизосомной патологией, характеризующейся тенденцией к хронизации и высокой частотой инвалидизации в связи с поздней диагностикой. Это обуславливает необходимость своевременного выявления и лечения заболевания. На основании ранее проведенных международных и отечественных исследований в РФ сохраняется недодиагностированность заболевания, неадекватный учет данных о его течении, особенно в педиатрической когорте пациентов, и высокая частота необоснованных диагностических и лечебных вмешательств. Применяемые в настоящее время алгоритмы диагностики пациентов с БГ ориентированы преимущественно на взрослых больных и не учитывают особенности течения заболевания в педиатрической когорте, что предопределило актуальность их доработки и оптимизации в соответствии с условиями оказания медицинской помощи детям в РФ [1–3].

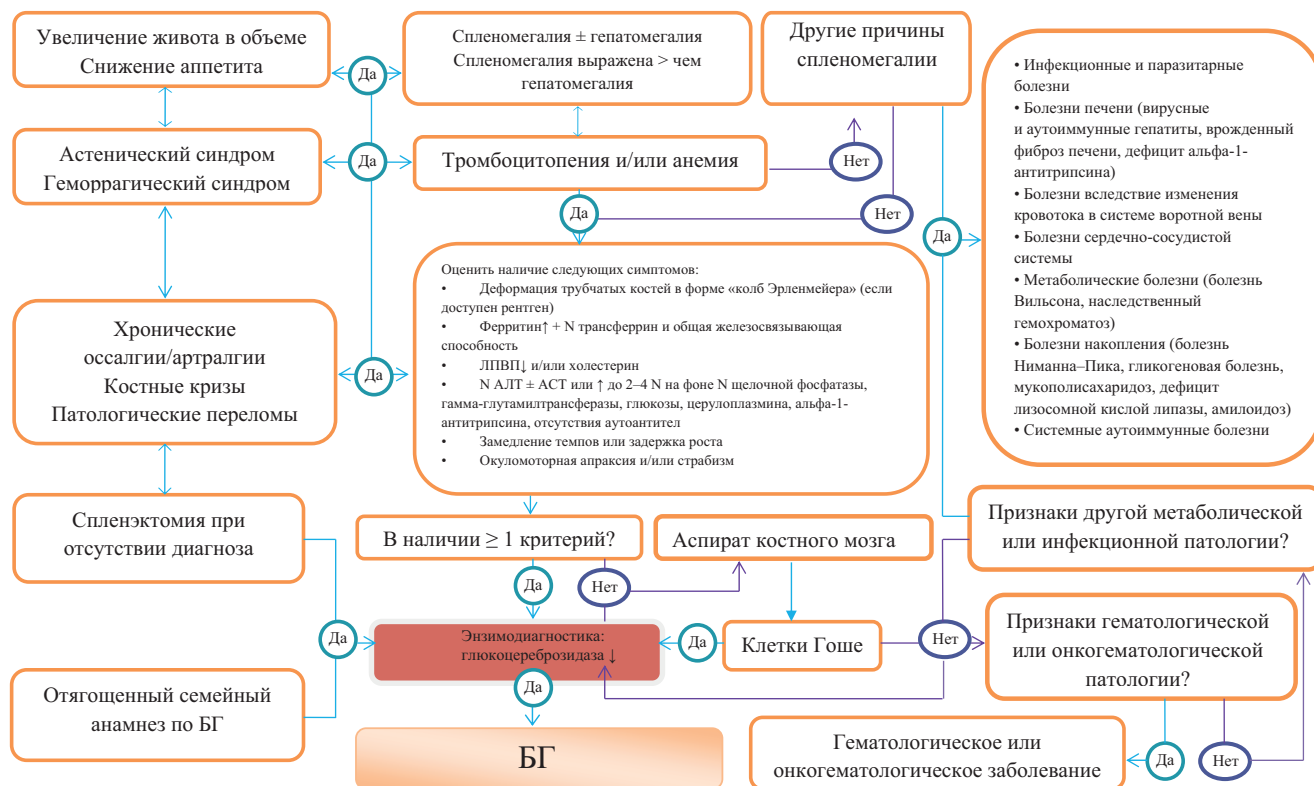


Рис. 6. Алгоритм диагностики БГ у детей

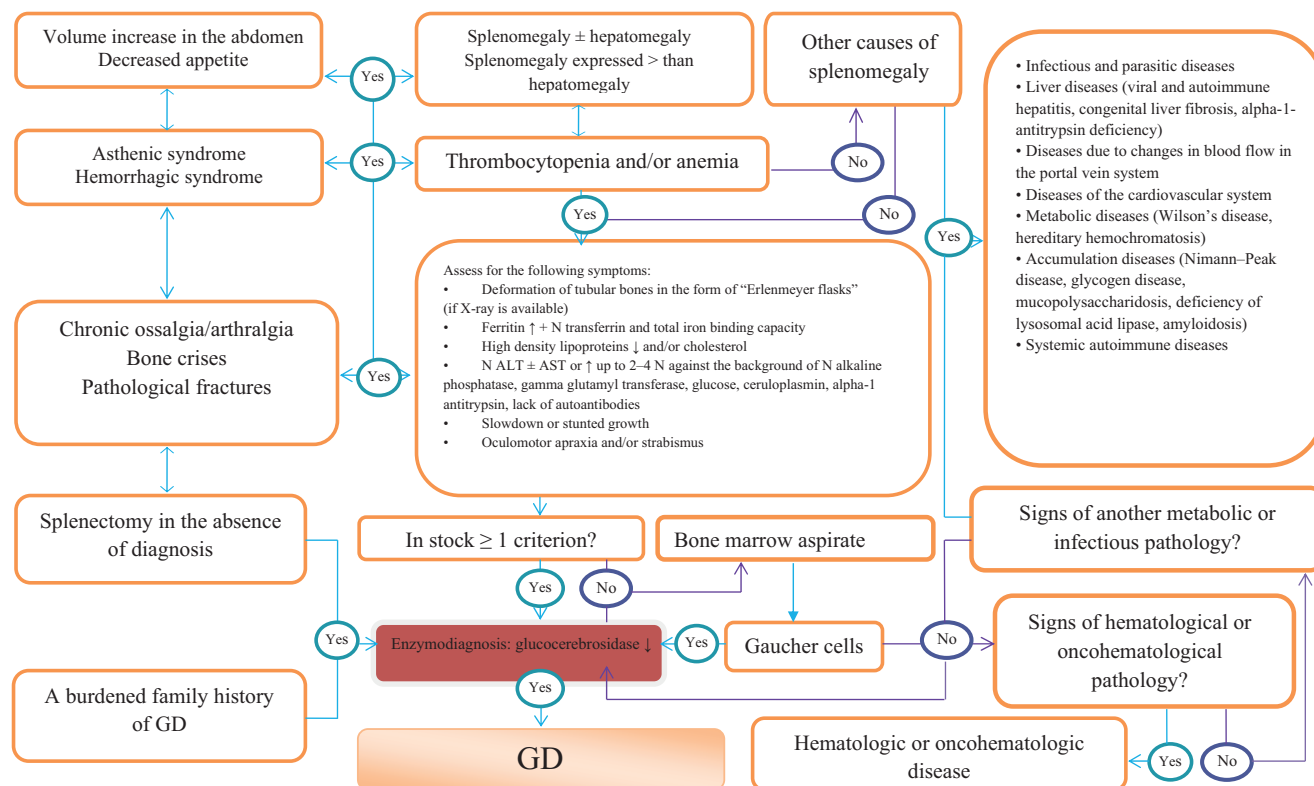


Fig. 6. Algorithm for diagnosing GD in children

Как известно, БГ характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, однако несмотря на это при анализе анамнестических данных установлено, что у каждого 5-го пациента (24 из 115, 20,9 %) была отягощена наследственность по данному заболеванию, из них у 23 — среди членов семьи 1-й линии родства (включая 22 сибсов и 2 родителей) и у 1 ребенка — среди родственников 2-й линии. Рождение детей с БГ от близкородственного брака по материнской линии было отмечено в 5 (4,3 %) случаях.

Анализ динамики качества диагностики БГ за период с 2010 по 2016 г. показал положительную тенденцию в ранней выявляемости патологии, что наиболее вероятно обусловлено увеличением числа и доступности лабораторных служб и повышением информированности о заболевании среди медицинских работников, имевших опыт ведения пациентов с БГ.

С учетом численности детского населения (в возрасте до 17 лет 11 месяцев 29 дней) в каждом федеральном округе на 1 января 2016 г., рассчитанной Федеральной службой государственной статистики РФ, были определены показатели заболеваемости и распространенности БГ как в целом в стране, так и отдельно по федеральным округам. Наиболее высокие показатели распространенности БГ у детей зарегистрированы в Южном и Уральском федеральных округах — 0,16 и 0,68 на 100 000 детского населения соответственно, а наименьшие значения получены в Дальневосточном федеральном округе — 0,31 на 100 000 детского населения. Средние показатели заболеваемости и распространенности БГ у детей на территории РФ составили 0,08 и 0,47 на 100 000 детского населения соответственно.

Нельзя не отметить тот факт, что наравне с такими странами, как Германия, Китай, Индия, Индонезия, общее число пациентов с БГ остается неустановленным и в РФ. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в отдельных странах за период с 1999 по 2010 г., распространенность БГ составила 1,16–1,75 на 1 млн населения. Наряду с этим в ряде стран (Австралия, Нидерланды, Тайвань) для решения проблемы гиподиагностики патологии с 2012 по 2014 г. внедрены пилотные программы неонатального скрининга, которые показали, что распространенность БГ в 5–80 раз выше ранее опубликованных данных [1, 18].

Основываясь на данных сборника статистических материалов по заболеваемости всего населения РФ в 2016 г. общая численность пациентов с БГ составила 350 человек (из них 136 детей), а показатель распространенности составил 0,47 на 100 000 населения. Несмотря на то, что расчет эпидемиологических показателей проводился только с учетом детей, данные о диагностике БГ у 84 % пациентов в возрасте до 12 лет позволяют сопоставить полученные результаты с международными показателями. Учитывая данные по оценке распространенности БГ в Италии, Франции, Швеции, Австрии, которые составили

2,48 (2002 г.); 2,00 (2012 г.); 2,11 (2014 г.); 5,8 (2012 г.) на 100 000 населения соответственно, и что население РФ по оценке Росстата на 1 января 2017 г. составляет 146,8 млн человек, в России общая частота встречаемости БГ должна достигать в среднем от 3000 до 8500 случаев в год [1, 18].

Рассчитанный нами показатель распространенности БГ у российских детей не соответствует международным данным в связи с определенными ограничениями исследования. Полученный результат отражает в большей мере численность детей с БГ в различных федеральных округах и в целом по РФ, а не истинную распространенность заболевания. На низкую выявляемость орфанной патологии, возможно, влияют сложность получения специфической лабораторной верификации заболевания в отдаленных административных округах, недостаточная информированность врачей и населения в отношении редких наследственных болезней обмена веществ и зачастую низкая квалификация гистологов, что приводит к недооценке клинических симптомов и лабораторно-инструментальных показателей.

В связи с высоким клиническим разнообразием проявлений БГ ее диагностика требует знания ключевых клинических симптомов. Фенотипическая неоднородность проявлений в дебюте заболевания предопределила первичную обращаемость пациента к специалистам не менее 3 разных профилей: педиатру (115; 100 %), гематологу (88; 76,5 %), гастроэнтерологу (79; 68,7 %), хирургу (27; 23,5 %), генетику (25; 21,7 %), психоневрологу (23; 20,0 %), отоларингологу (15; 13,0 %), эндокринологу (11; 9,6 %), ревматологу (2; 1,7 %), дерматологу (2; 1,7 %). Результаты нашего исследования сопоставимы с международными и показывают более частое консультирование детей педиатрами и гематологами, что, возможно, связано с преимущественной манифестацией заболевания в виде гепатоспленомегалии и цитопении [10].

Следует отметить, что из-за неспецифичности симптомов БГ и отсутствия настороженности врачей диагностический поиск длится порой до 10 лет, что приводит к развитию у пациентов тяжелых и даже фатальных осложнений. Опрос 406 врачей-онкогематологов в США, Аргентине, Бразилии, Канаде, Японии, Испании и Австралии показал, что лишь 20 % из них включали БГ I типа в программу диагностического поиска у пациентов с анемией, тромбоцитопенией, болями в костях, гепатоспленомегалией. При этом лишь 47 % опрошенных врачей назвали оценку активности фермента глюкоцереброзидазы наиболее адекватным диагностическим тестом для выявления БГ [19].

Один из недавних ретроспективных анализов данных одноцентровой когорты из 86 пациентов продемонстрировал, что проблема поздней диагностики БГ существует до сих пор. Следует отметить, что большинству больных в этом исследовании диагноз был установлен на основании данных биопсии кост-

ного мозга, несмотря на существование более точного и менее инвазивного диагностического метода — энзимодиагностики [20].

Несмотря на то, что энзимодиагностика доступна с начала 1970 г., в нашем исследовании пункция костного мозга была превалирующим первичным диагностическим тестом у 74 (64,3 %) пациентов, в связи с тем, что в дифференциально-диагностическом поиске на 1-м месте стояло исключение онкогематологической патологии, причем в 12 (10,4 %) наблюдениях процедура была проведена повторно. В более редких случаях предварительный диагноз основывался на описании морфологического материала биоптатов печени или удаленной селезенки. Энзимодиагностика применялась в качестве первичной диагностики в большинстве случаев только у пациентов, которые были на обследовании в связи с отягощенной наследственностью по БГ.

Своевременная диагностика БГ позволяет раньше начать доступную, безопасную и эффективную ферментную заместительную терапию, способствующую уменьшению выраженности или предотвращению развития спленомегалии, инфильтрации костного мозга, цитопении и поражения скелета [21–23].

По данным международных исследований, при наличии всех типичных симптомов БГ (анемия, тромбоцитопения, гепатомегалия, спленомегалия и боли в костях) клиницисты наиболее склонны рассматривать диагнозы лейкоза или множественной миеломы [19, 20].

В ходе дифференциально-диагностического поиска БГ у большинства детей, включенных в наше исследование, были установлены ошибочные диагнозы и назначена неверная терапия: у 35 (30,4 %) пациентов снижение концентрации гемоглобина было расценено как проявление железодефицитной анемии, в связи с чем для лечения были рекомендованы препараты железа без эффекта; у 11 (9,6 %) больных костные кризы трактовали как течение остеомиелита, им проводили оперативное лечение с антибактериальной поддержкой; наличие гепатоспленомегалии и/или панцитопении было воспринято как течение онкогематологического заболевания у 58 (50,4 %) пациентов; как проявление цирроза печени с портальной гипертензией — у 15 (13 %) больных; гепатита инфекционной этиологии — у 49 (42,6 %) детей. Абсолютному большинству пациентов (74; 64,3%) была проведена пункция костного мозга, причем 12 (10,4 %) детям повторно. В связи с неустановленной причиной и значительной выраженностью спленомегалии 6 (5,2 %) пациентам по месту жительства ошибочно проведена спленэктомия.

По нашему мнению, удлинение периода диагностики обусловлено неадекватной настороженностью специалистов в области орфанной патологии, неспецифичностью основных клинических симптомов патологии, в связи с хроническим медленно-прогрессирующим течением заболевания,

относительно благополучным самочувствием пациентов в течение длительного времени, приводящими к выявлению основных признаков заболевания при обследовании по поводу интеркуррентной патологии или при диспансеризации.

Одной из возможных причин высокой частоты инвазивных диагностических мероприятий в 1990-е и 2000-е годы являлось то, что энзимодиагностика была возможна лишь в оснащенных необходимым оборудованием лабораториях, зачастую значительно удаленных от стационаров, что приводило к отсрочке назначения адекватной терапии [21].

Наличие у ряда пациентов с БГ спленэктомии в анамнезе было связано с ошибками диагностики и отсутствием эффективного лечения на момент выявления симптоматики. На современном этапе в связи с наличием эффективного лечения проведение спленэктомии в целях купирования цитопенического синдрома и абдоминального дискомфорта является неоправданным и может быть применимо лишь в случаях, угрожающих для жизни ребенка [22, 23]. Раннее установление диагноза при II и III типах БГ, возможно, было обусловлено наличием неврологической симптоматики в сочетании с более выраженной по сравнению с I типом БГ степенью гепатоспленомегалии.

Таким образом, высокая частота ошибочных диагнозов и манипуляций на первичном этапе у специалистов различного профиля требует повышения информированности врачей о данной патологии.

На основании анализа частоты выявляемых симптомов и признаков БГ у 887 детей, по данным международного регистра, установлено, что основными проявлениями заболевания в педиатрической когорте пациентов являются: спленомегалия (95 %), гепатомегалия (87 %), радиологические признаки патологии костей (81 %), тромбоцитопения (50 %), анемия (40 %), задержка роста (34 %), костная боль (27 %) и костные кризы (9 %). Спленомегалия, гепатомегалия и костная патология выявляются более чем у 80 % детей при постановке диагноза [13].

Основные клинко-лабораторные проявления БГ у детей в РФ, проанализированные в нашем исследовании, соответствовали общеизвестным данным. Оценка частоты клинко-лабораторных и инструментальных симптомов на первичном этапе обследования детей позволила установить ключевые признаки заболевания: поражение паренхиматозных органов в виде спленомегалии у 100 % и гепатомегалии у 94,8 %; изменение гематологических показателей в виде анемии у 86,1 % и тромбоцитопении у 91,3 %; патология костной системы в виде хронических костных болей и костных кризов у 43 % и 18 % соответственно, деформации конечностей на рентгенограмме по типу «колб Эрленмейера» у 55,6 %; вовлечение ЦНС у пациентов с БГ II и III типов в виде окуломоторной апраксии в 100 % случаев.

Установлены особенности изменения биохимических показателей в виде снижения показателей

липидного обмена (холестерин и ЛПВП), преимущественного повышения уровня АСТ и ферритина, снижения уровня железа. В коагулограмме выявлено удлинение АЧТВ и ПВ.

В целях облегчения клинической диагностики БГ и выявления пациентов с большей вероятностью наличия заболевания на основании собственного опыта работы и анализа литературных источников нами был составлен перечень специфичных симптомов и проанализированы анамнестические данные пациентов, включающие информацию о перинатальном анамнезе; наследственности; причинах обследования; сроках дебюта и постановки диагноза; обращаемости к врачам различных специальностей; диагностических и лечебных ошибках. Дополнительно проведен анализ результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов, на основании чего выявлены наиболее характерные и частые признаки исследуемой патологии, необходимые для ранней диагностики.

Заключение

Таким образом, описанный в статье диагностический алгоритм служит важным инструментом для повышения уровня выявляемости редкого заболевания, в том числе для врачей, не обладающих специальными знаниями в данной области. Применение специализированного алгоритма и энзимодиагностики позволит диагностировать БГ в короткие сроки и как можно раньше начать патогенетическую терапию, тем самым предотвратив или уменьшив выраженность некоторых осложнений заболевания. Ранняя диагностика БГ позволяет не только суще-

ственно улучшить качество жизни пациентов, увеличить их выживаемость, но и снизить необоснованные затраты системы здравоохранения и социального обеспечения.

Выводы

Впервые установлены особенности эпидемиологии и выявления пациентов с БГ в различных федеральных округах РФ, показано, что, несмотря на высокую частоту семейных случаев, своевременная диагностика БГ в РФ отсрочена и характеризуется проведением большого числа необоснованных диагностических и лечебных вмешательств.

На современном этапе в РФ сохраняется выраженная гиподиагностика БГ с высокой частотой необоснованных вмешательств и ошибочной первичной диагностикой у детей, что определяет целесообразность оптимизации алгоритмов раннего выявления заболевания для адекватной организации оказания медицинской помощи пациентам с данной орфанной патологией.

Впервые в отечественной медицинской практике, по данным анализа особенностей течения БГ у большого числа детей, в РФ оптимизирован алгоритм диагностики заболевания для врачей-педиатров и врачей узкого профиля, который может быть использован для выявления групп риска по наличию заболевания и их своевременного специализированного обследования.

Внедрение усовершенствованного алгоритма диагностики позволит значительно повысить точность диагностики орфанного заболевания и оптимизировать оказание медицинской помощи детям с БГ в РФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rosenbloom B.E., Weinreb N.J. Gaucher disease: A comprehensive review. *Crit Rev Oncog* 2013;18(3):163–75. doi: 10.1615/critrevoncog.2013006060.
- Beutler E., Grabowski G. Glucosylceramide lipidosis – Gaucher disease. In: *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. (eds.), 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001. Pp. 3635–3668.
- Baris N.H., Cohen I.J., Mistry P.K. Gaucher Disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014;12(1):72–81. PMID: 25345088.
- Grabowski G.A., Kolodny E.H., Weinreb N.J., Rosenbloom B.E., Prakash-Cheng A. Gaucher disease: Phenotypic and genetic variation. In: *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. C.R. Scriver, A. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle (eds.), 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2006. Pp. 3635–3658.
- Horowitz M., Wilder S., Horowitz Z., Reiner O., Gelbart T., Prakash-Cheng A. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics* 1989;4(1):87–96. doi: 10.1016/0888-7543(89)90319-4.
- Olivova P., Cullen E., Titlow M., Kallwass H., Barranger J., Zhang K., Keutzer J. An improved high-throughput dried blood spot screening method for Gaucher disease. *Clin Chim Acta* 2008;398(1–2):163–4. doi: 10.1016/j.cca.2008.08.024.
- Stroppiano M., Calevo M.G., Corsolini F., Cassanello M., Cassinerio E., Lanza F., Stroppiana G., Cappellini M.D., Filocamo M. Validity of β -D-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients. *Clin Biochem* 2014;47(13–14):1293–6. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.06.005.
- Dandana A., Ben Khelifa S., Chahed H., Miled A., Ferchichi S. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. *Pathobiology* 2016;83(1):13–23. doi: 10.1159/000440865.
- Charrow J., Andersson H., Kaplan P., Kolodny E.H., Mistry P., Pastores G., Rosenbloom B.E., Scott C.R., Wappner R.S., Weinreb N.J., Zimran A. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000;160(18):2835–43. doi:10.1001/archinte.160.18.2835.
- Mistry P.K., Cappellini M.D., Lukina E., Ozsan H., Mach Pascual S., Rosenbaum H., Helena Solano M., Spigelman Z., Villarrubia J., Watman N.P., Massenkil G. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol* 2011;86(1):110–5. doi: 10.1002/ajh.21888.
- Motta I., Filocamo M., Poggiali E., Stroppiano M., Dragani A., Consonni D., Barcellini W., Gaidano G., Facchini L., Specchia G., Cappellini M.D.; Splenomegaly Gaucher Disease study group. A multicentre observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and/or Thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2016; 96(4):352–9. doi: 10.1111/ejh.12596.
- Cassinerio E., Graziadei G., Poggiali E. Gaucher disease: a diagnostic challenge for internists. *Eur J Intern Med* 2014;25:117–24. doi: 10.1016/j.ejim.2013.09.006.
- Kaplan P., Andersson H., Kacena K., Yee J. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:603–8. doi: 10.1001/archpedi.160.6.603.
- Di Rocco M., Andria G., Deodato F., Giona F. Early diagnosis of Gaucher disease in pediatric patients: proposal for a diagnostic algorithm. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(11):1905–9. doi: 10.1002/pbc.25165.
- Альбицкий В.Ю., Антонова Е.В., Баранов А.А. Методические рекомендации по изучению заболеваемости детского населения. М.: Союз педиатров России, 2009. 40 с. [Albitsky V.Yu., Antonova E.V., Baranov A.A. Guidelines for the study of the incidence of the child population. M.: Union of Pediatricians of Russia, 2009. 40 p. (In Russ.).]
- Статистический бюллетень «Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2016 года». Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2016. [Электронный ресурс]: http://www.gks.ru/bgd/regl/B16_111/Main.htm (дата последнего обращения 01.2017). [Statistical Bulletin “Population of the Russian Federation by gender and age as of January 1, 2016”. Federal State Statistics Service (Rosstat), 2016. [Electronic resource]: http://www.gks.ru/bgd/regl/B16_111/Main.htm (appeal date 01.2017). (In Russ.).]
- Статистический сборник 2016 г. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2017. [Электронный ресурс]: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god> (дата последнего обращения 01.2017). [Statistical Compendium 2016 Department of Monitoring, Analysis, and Strategic Development of Healthcare of the Ministry of Health of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. [Electronic resource]: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god> (appeal date 01.2017). (In Russ.).]
- Nalysnyk L., Rotella P., Simeone J., Hamed A., Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology* 2017;22(2):65–73. doi: 10.1080/10245332.2016.1240391.
- Mistry P.K., Sadan S., Yang R., Yee J., Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol* 2007;82(8):697–701. doi: 10.1002/ajh.20908.
- Thomas A.S., Mehta A.B., Hughes D.A. Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst hematologists. *Blood Cells Mol Dis* 2013;50:212–7. doi: 10.1016/j.bcmd.2012.11.004.
- Deriaz S., Serratrice C., Lidove O., Noël E. Diagnostic journey of type 1 Gaucher Disease patients: A survey including internists and hematologists. *Rev Med Interne* 2019;40(12):778–84. doi: 10.1016/j.revmed.2019.07.011.
- Mehta A., Belmatoug N., Bembi B., Deegan P. Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. *Mol Genet Metab* 2017;122(3):122–9. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.08.002.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Лукина Е.А., Геворкян А.К., Савостьянов К.В., Пущков А.А., Вишнёва Е.А., Мовсисян Г.Б. Ведение детей с болезнью Гоше. Современные клинические рекомендации. Педиатрическая фармакология 2016;13(3):244–50. doi: 10.15690/pf.v13i3.1574. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S., Lukina E.A., Gevorkyan A.K., Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Vishneva E.A., Movsisyan G.B. Management of children with Gaucher disease. Current clinical guidelines. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2016;13(3):244–50. (In Russ.).]

Статья поступила в редакцию: 16.12.2019. Принята в печать: 27.01.2020.

Article was received by the editorial staff: 16.12.2019. Accepted for publication: 27.01.2020.