

Синдром гепатомегалії в пацієнтів із хворобою Гоше I типу в Україні

Н. В. Самоненко¹, О. М. Охотнікова², Н. Г. Горовенко²

¹Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України, м. Київ

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Стаття присвячена прояву синдрому гепатомегалії при рідкісній патології обміну речовин – хворобі Гоше (ХГ) I типу. **Мета дослідження:** оцінити та дослідити клінічні характеристики й потенційний діагностичний вплив гепатомегалії в пацієнтів із ХГ I типу в Україні. А також сформувані та запропонувати діагностичний алгоритм, який враховує симптом збільшення печінки як один із ключових клінічних маркерів.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне клінічне дослідження 82 хворих із ХГ I типу, які були діагностовані в Україні за 2021 рік (з 2002 по 2023 рік). Пацієнтам проводили повне комплексне клінічне обстеження проявів захворювання, яке включало детальний збір анамнезу, загальне фізикальне обстеження, а також інструментальне й лабораторне оцінювання стану печінки та селезінки. Ультразвукове дослідження застосовували для визначення розмірів та структури печінки, а функціональні показники аналізували за рівнями сироваткових трансаміназ і феритину.

Результати. Проаналізовано клінічну симптоматику та результати діагностики у 82 пацієнтів із підтвердженою ХГ I типу в Україні. Під час комплексного обстеження відзначено наявність гепатомегалії в 47 пацієнтів, що становило 57,32% на момент встановлення діагнозу і поєднувалося з іншою клінічною симптоматикою. Водночас, згідно з клінічними спостереженнями в Україні, ступінь збільшення печінки не залежить від наявності спленомегалії або факту проведення спленектомії.

Ізольована гепатомегалія як маніфестація захворювання зустрічається зрідка (7,3%), однак у частині випадків вона є єдиним проявом на момент встановлення діагнозу. У подальшому більшість таких пацієнтів демонструють прогресування до класичної гепатоспленомегалії з гематологічними порушеннями. Рівень феритину чітко корелює зі ступенем гепатомегалії, демонструючи статистично значуще підвищення при збільшенні печінки в понад 1,25 раза (відношення шансів (ВШ) 30,17; $p = 0,002$) та особливо при збільшенні в понад 1,5 раза (ВШ 89,28; $p = 0,0041$). Таке підвищення рівня феритину виявлено лише в 54–67% хворих із гепатомегалією, тож цей показник не можна розглядати як універсальний діагностичний маркер ураження печінки при ХГ.

Висновки. Синдром збільшення печінки є частим клінічним проявом ХГ I типу. Він був виявлений у 91% пацієнтів в Україні на момент підтвердження діагнозу. Тяжкість її прояву не залежала від проведення спленектомії. Ізольована гепатомегалія трапляється не часто (7,3%), а в окремих випадках була єдиним симптомом. Установлено достовірну кореляцію між рівнем феритину та ступенем гепатомегалії. На підставі отриманих результатів запропоновано діагностичний алгоритм, який може використовуватися для ранньої діагностики ХГ I типу.

Ключові слова: печінка, гепатомегалія, хвороба Гоше, діти, гепатит, цирроз, орфанні захворювання.

Hepatomegaly Syndrome in Patients with Type 1 Gaucher Disease in Ukraine

N. V. Samonenko, O. M. Okhotnikova, N. H. Gorovenko

The article is devoted to the manifestation of hepatomegaly syndrome in a rare metabolic disorder – type 1 Gaucher disease (GD).

The objective: to evaluate clinical signs and potential diagnostic role of hepatomegaly syndrome in patients with type 1 GD in Ukraine. As well as to develop and propose the diagnostic algorithm for GD, taking into account the hepatomegaly syndrome as a key clinical sign.

Materials and methods. A retrospective clinical study was conducted involving 82 patients with type 1 GD diagnosed in Ukraine over a 21-year period (2002–2023). The patients underwent complex clinical examination of the manifestations of the disease, which included a detailed medical history collection, physical examination, as well as instrumental and laboratory evaluation of liver and spleen. Ultrasound examination was used to assess the sizes and structure of liver, while functional markers were evaluated through serum transaminase and ferritin levels.

Results. Clinical symptoms and diagnostic findings were analyzed in 82 patients with confirmed type 1 GD in Ukraine. Comprehensive examination revealed hepatomegaly in 47 patients (57.32%) at the time of diagnosis, often in combination with other clinical signs. According to the clinical observations in Ukraine, liver enlargement was not depended on the presence of splenomegaly or history of splenectomy.

Isolated hepatomegaly as an initial disease manifestation is rare (7.3%), but in some cases it is the only symptom at the time of diagnosis. Subsequently, most of these patients progress to classical hepatosplenomegaly accompanied by hematological disorders. Ferritin level was found to correlate with the degree of hepatomegaly, showing statistically significant elevations in patients with liver enlargement exceeding 1.25 times (odds ratio (OR) 30.17; $p = 0.002$) and especially an increase of more than 1.5 times (OR 89.28; $p = 0.0041$). Such elevated ferritin level was present in only 54–67% of patients with hepatomegaly, thus this marker cannot be considered a universal diagnostic indicator of liver damage in GD.

Conclusions. Hepatomegaly is a common clinical manifestation of type I GD. It was identified in 91% of patients in Ukraine at the time of diagnosis confirmation. The severity of hepatomegaly did not depend on whether splenectomy had been performed. Isolated hepatomegaly was uncommon (7.3%) and, in some cases, it was the only clinical symptom. A significant correlation was found between ferritin level and the degree of hepatomegaly. Based on the findings, a diagnostic algorithm was proposed that may be useful for early disease identification.

Keywords: liver, hepatomegaly, Gaucher disease, children, hepatitis, cirrhosis, orphan diseases.

Лізосомні хвороби накопичення (ЛХН) належать до рідкісних спадкових патологій і включають близько 70 моногенних нозологічних форм, які об'єднані спільним механізмом порушення функції лізосом. Унаслідок накопичення нерозщеплених субстратів відбувається поступове ураження органів і систем, що проявляється різноманітними клінічними симптомами, які поступово прогресують і скорочують життя людини. Поліморфізм проявів значно варіює залежно від типу накопичення та переважного ураження певних органів. Пацієнти з ЛХН потребують тривалого медичного нагляду та підтримувального лікування. Своєчасне встановлення правильного діагнозу дає змогу на ранньому етапі розпочати специфічну терапію, яка може суттєво поліпшити перебіг захворювання та запобігти розвитку тяжких ускладнень, які знижують якість життя хворого, призводять до інвалідизації або передчасної смерті [1, 2].

Хвороба Гоше (ХГ) є рідкісним спадковим захворюванням обміну речовин, яке входить до групи ЛХН. Її поширеність у загальній популяції оцінюється як 1 випадок на 60 000–100 000 новонароджених. Патогенетичною основою цієї хвороби є дефіцит лізосомного ферменту глюкоцереброзидази, що призводить до прогресивного накопичення глюкозилцераміду, насамперед у клітинах печінки, селезінки та кісткового мозку. Залежно від ураження різних органів формуються клінічні прояви, до яких найчастіше належать гепатомегалія, спленомегалія, анемія, тромбоцитопенія та патологія кісткової тканини [2, 3].

Розрізняють три фенотипи ХГ: тип I – неейронопатичний; тип II – гострий нейронопатичний; тип III – хронічний нейронопатичний. Їх визначають за наявністю або відсутністю, ступенем і швидкістю прогресування нейродегенерації [2, 3].

Сучасна лабораторна діагностика ХГ передбачає визначення активності лізосомного ферменту глюкоцереброзидази в лейкоцитах, рівня хітотріозидази в плазмі крові, а також накопичення глюкозилсфінгозину (GL-1). Для верифікації діагнозу обов'язковим етапом є молекулярно-генетичне дослідження гена GBA. Виявлення характерних клітин Гоше в біоптаті кісткового мозку вважається допоміжним методом дослідження, який потребує підтвердження за допомогою сучасних біохімічних і генетичних аналізів у зв'язку з високим ризиком хибнопозитивних результатів [4]. Золотим стандартом діагностики захворювання вважається проведення ензимодіагностики та молекулярно-генетичне дослідження.

Поширеність ХГ, як й інших ЛХН, залишається остаточно не визначеною через високу ймовірність недіагностованих м'яких форм захворювання. Обмежена інформованість лікарів щодо цих рідкісних нозологій та обмеженість доступу до діагностики призводить до

того, що в частини пацієнтів діагноз своєчасно не встановлюють або встановлюють невчасно. Це зумовлює проведення необґрунтованих діагностичних і терапевтичних втручань, а також втрату можливості розпочати специфічне лікування на ранніх етапах хвороби.

Гепатомегалія є поширеним симптомом у пацієнтів із ХГ і патогенетичним результатом накопичення глікоцереброзиду в моноцитах і макрофагах. Іншими факторами, які впливають на розвиток гепатомегалії при ХГ, також вважають запальні та інфільтративні процеси, що, своєю чергою, призводять до порушення структури тканини печінки [4]. Зазвичай гепатомегалія при ХГ не розглядається як самостійний або домінуючий симптом, але інформативним є її поєднання з іншими ознаками хвороби.

Гепатомегалія – це збільшення печінки в понад 1,25 раза від нормального розрахункового вікового об'єму, що становить 2,5% від загальної маси тіла людини [5]. Вона є частою знахідкою у хворих із ХГ і може супроводжуватися стеатозом, фіброзом, портальною гіпертензією, хоча безпосереднє ураження гепатоцитів при ХГ спостерігається зрідка. На ступінь гепатомегалії може безпосередньо впливати тяжкість хвороби, а рівень феритину вважається потенційним маркером запального процесу при ХГ. Водночас залишаються дискусійними питання впливу спленектомії на розміри та функцію печінки, а також механізмів розвитку фіброзних змін у ній у хворих із ХГ.

Є кілька видів ефективного специфічного лікування ХГ. До них відносять фермент-замісну та субстрат-знижувальну терапію. Основною метою лікування є зменшення кількості накопичуваного глюкозилцераміду в лізосомах шляхом відновлення або заміщення активності ферменту глюкоцереброзидази [9].

Фермент-замісна терапія передбачає внутрішньовенне введення рекомбінантного ферменту глюкоцереброзидази. Цей метод використовують при лікуванні ХГ I та III типів [11].

Субстрат-знижувальна терапія (субстрат-редукційна терапія) є пероральним методом лікування, який знижує безпосередньо синтез глюкозилцераміду в клітинах, що, своєю чергою, зменшує навантаження на фермент. Цю терапію застосовують лише в пацієнтів із ХГ I типу [10].

Такі методи лікування, як трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин і генна терапія, досі перебувають на стадії дослідження та не використовуються під час лікування ХГ. У деяких випадках може бути розглянуто проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин при ранніх проявах або досимптомній діагностиці ХГ III типу [12].

Мета дослідження: оцінити та дослідити клінічні характеристики й потенційний діагностичний вплив гепатомегалії в пацієнтів із ХГ I типу в Україні, а також

сформувавши й запропонувати діагностичний алгоритм, який враховує симптом збільшення печінки як один із ключових клінічних маркерів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено в Центрі орфанних захворювань та генної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «Охматдит» МОЗ України, мало ретроспективний характер і ґрунтувалося на аналізі медичної документації 89 пацієнтів із різних регіонів України, яким у період із 2001 по 2023 рік було встановлено діагноз «хвороба Гоше».

Діагностику хвороби здійснювали з використанням біохімічних і молекулярно-генетичних методів. Усім пацієнтам визначали активність β -глюкоцереб্রозидози в лейкоцитах і рівень хіготріозиди в плазмі крові. Молекулярно-генетичне підтвердження проводили за допомогою аналізу алельних варіантів гена *GBA* методом секвенування за Сенгером та секвенування нового покоління.

Клініко-діагностичний алгоритм включав детальний збір анамнезу, загальне фізикальне обстеження, а також інструментальне і лабораторне оцінювання стану печінки та селезінки пацієнтів. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили для визначення розмірів і структури печінки й селезінки. Для оцінювання гепатомегалії або спленомегалії використовували зіставлення розмірів органів із віковими нормами об'єму. Печінка або селезінка вважалася збільшеною, якщо її об'єм перевищував 2,5% від маси тіла або в понад 1,25 раза від вікової норми. З метою

порівняльного аналізу всі пацієнти були розподілені на чотири групи залежно від ступеня збільшення печінки або селезінки:

1. «Без гепатомегалії» (розміри в межах вікової норми).
2. «Помірне збільшення» – менше ніж у 1,25 раза від вікової норми.
3. «Виражене збільшення» – у понад 1,25, але менше ніж у 2,0 рази.
4. «Значне збільшення» – у понад 2,0 рази від очікуваного вікового значення.

Функціональні показники аналізували за рівнями сироваткових трансаміназ (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ)) і феритину. Референтні значення становили: АЛТ < 40 Од/л, АСТ < 40 Од/л, феритин – 13–150 нг/мл для жінок та 30–400 нг/мл для чоловіків.

Для статистичної обробки результатів дослідження застосовували методи описової статистики (середні значення, частоти, відсоткові співвідношення) та порівняльного аналізу. Визначення асоціацій між категоріальними змінними проводили за допомогою χ^2 -критерію, коефіцієнта ϕ і обчислення відношення шансів (ВШ). Для оцінювання достовірності відмінностей між групами використовували критерій Манна–Уїтні та тест Фішера. Обробку даних здійснювали за допомогою програм Statistica 7.0, MedCalc і Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано первинну документацію 89 пацієнтів (54 жінок та 35 чоловіків), в яких у НДСЛ «Охматдит» за період із 2002 по 2023 рік був підтверджений діагноз ХГ. З них 82 пацієнти (92%) мали діагноз ХГ I типу, 4 дитини (4,5%) – II типу і 3 пацієнти (3,5%) – III типу (рис. 1).

Першими симптомами в пацієнтів із ХГ I типу були: спленомегалія – у 61 хворого (74,4%), гепатомегалія – у 47 (57,32%), зміни гематологічних показників (анемія, тромбоцитопенія) – у 42 (51,22%), носові кровотечі – у 10 (12,2%), у 7 відзначали прояви васкуліту (8,54%), у 4 – осалгії (4,9%) (рис. 2).

На час маніфестації ізольована гепатомегалія спостерігалася в 6 хворих (7%), ізольована спленомегалія – у 20 (25%), гепатоспленомегалія – у 41 (50%), у 15 пацієнтів (18%) проявів збільшення печінки чи селезінки не відзначалося (рис. 3).

У 6 пацієнтів із первинним клінічним проявом у вигляді збільшення печінки без ознак залучення в патологічний процес селезінки вік маніфестації захворювання варіював від 6 до 14 років. Середній вік становив $8,2 \pm 2,8$ року, медіана – 7 років. У 3 із цих 6 пацієнтів (50%) ХГ була діагностована ще до появи додаткових симптомів шляхом проведення кістково-мозкової пункції з виявленням клітин Гоше. У решти 3 хворих ХГ діагностована пізніше на підставі появи додаткової симптоматики: спленомегалії, анемії, тромбоцитопенії.

У 2 пацієнтів на попередніх етапах діагностики спостерігалися епізоди носових кровотеч без будь-яких гематологічних порушень.

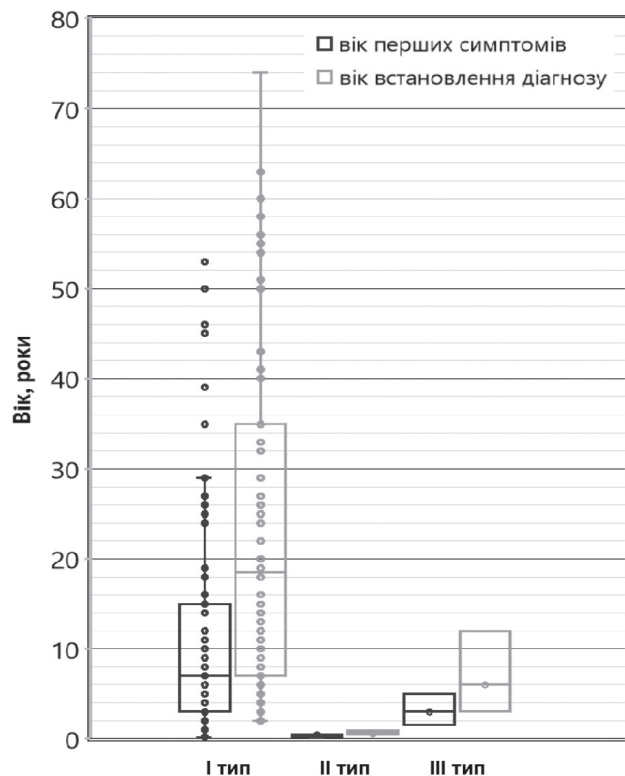


Рис. 1. Аналіз вікової характеристики пацієнтів із ХГ різних типів

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

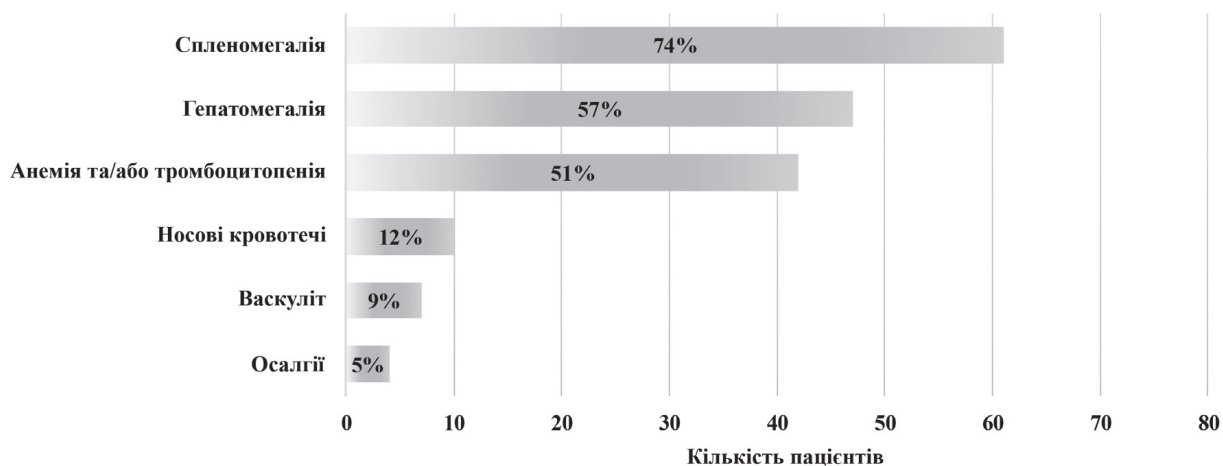


Рис. 2. Розподіл симптомів маніфестації в пацієнтів із ХГ I типу

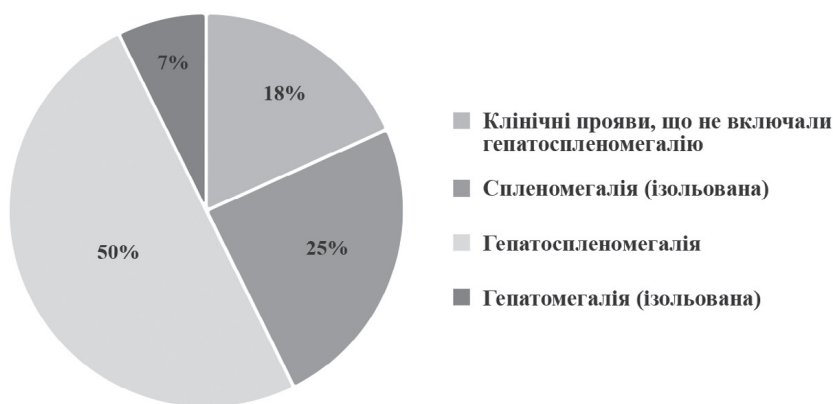


Рис. 3. Розподіл гепато- і спленомегалії при клінічній маніфестації ХГ I типу

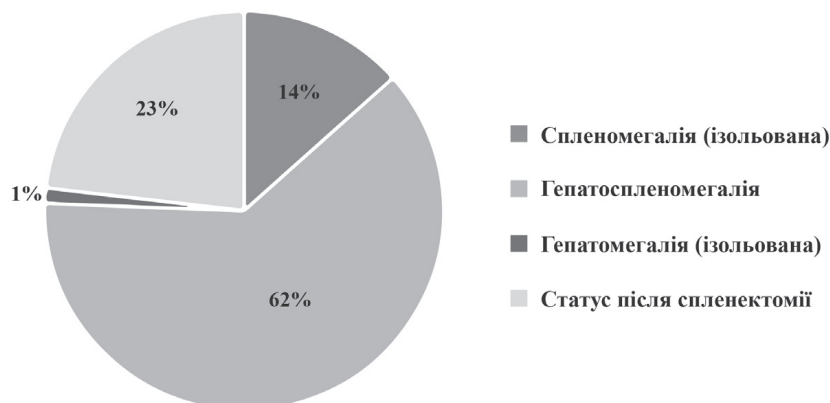


Рис. 4. Наявність гепатомегалії та спленомегалії у хворих із ХГ I типу при первинній діагностиці в НДСЛ «Охматдит»

Надалі перебіг хвороби розділився на дві клінічні траєкторії:

1. В 1 пацієнта (17%) зберігалася гепатомегалія з розвитком стеатозу і фіброзу печінки, наявністю множинних гемангіом селезінки та тромбоцитопенією, але без анемії та спленомегалії.

2. В інших 5 хворих (83%) відзначалося прогресування вираженої гепатоспленомегалії в супроводі анемії та тромбоцитопенії. При цьому структура печінки та селезінки залишалася інтактною – без розвитку стеатозу, фіброзу чи цирозу.

Отже, ізольована гепатомегалія виявилася в дебюті системного захворювання з формуванням змін із залученням селезінки та інших органів кровотворення й ретикулоендотеліальної системи (табл. 1).

Ізольовану спленомегалію на час діагностики відзначали в 11 хворих (14%), ізольовану гепатомегалію – в 1 (1%), гепатоспленомегалію – у 51 хворого (62%), 19 пацієнтам (23%) була вже проведена спленектомія (рис. 4).

В 1 хворого (1%) з ізольованою гепатомегалією на момент первинної діагностики відзначено збільшення печінки з підліткового віку як дебютного симптому і

Клінічна картина та подальший перебіг ХГ I типу в пацієнтів із гепатомегалією як симптомом маніфестації (n = 6)

Пацієнт №	Вік маніфестації (роки)	Первинний симптом	Додаткові симптоми при дебюті	Подальший перебіг	Зміни з боку печінки	Зміни з боку селезінки	Гематологічні зміни
1	9	Гепатомегалія	Носові кровотечі	Ізольоване ураження	Стеатоз, фіброз, збережена гепатомегалія	Множинні гемангіоми	Тромбоцитопенія
2	6	Гепатомегалія	Носові кровотечі	Гепатоспленомегалія	Виражена гепатомегалія	Виражена спленомегалія	Анемія, тромбоцитопенія
3	6	Ізольована гепатомегалія	Відсутні	Гепатоспленомегалія	Виражена гепатомегалія	Виражена спленомегалія	Анемія, тромбоцитопенія
4	6	Ізольована гепатомегалія	Відсутні	Гепатоспленомегалія	Виражена гепатомегалія	Виражена спленомегалія	Анемія, тромбоцитопенія
5	8	Ізольована гепатомегалія	Відсутні	Гепатоспленомегалія	Виражена гепатомегалія	Виражена спленомегалія	Анемія, тромбоцитопенія
6	14	Ізольована гепатомегалія	Відсутні	Гепатоспленомегалія	Виражена гепатомегалія	Виражена спленомегалія	Анемія, тромбоцитопенія

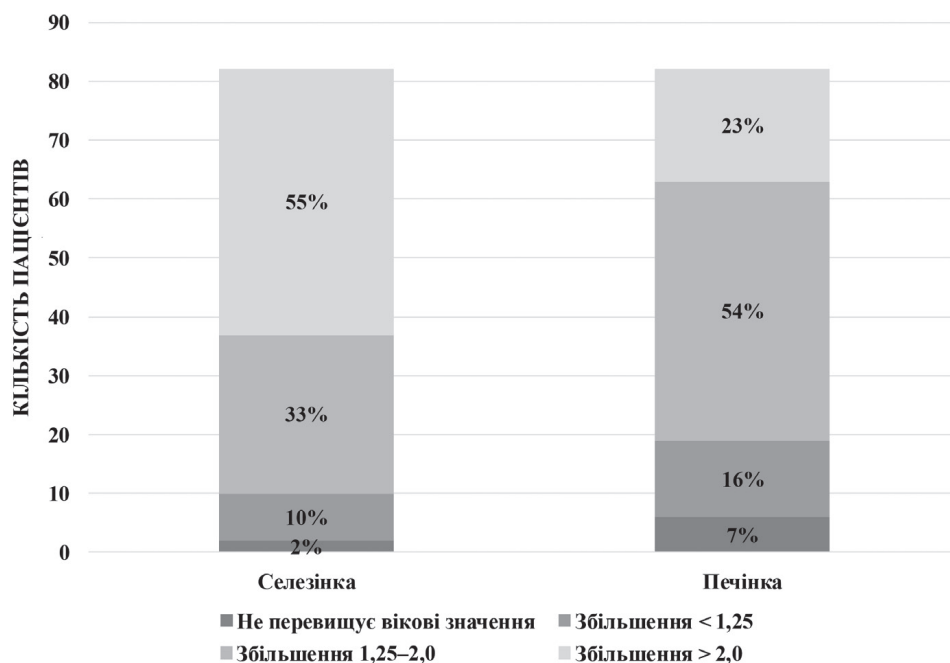


Рис. 5. Показники об'єму печінки та селезінки в пацієнтів із ХГ I типу при первинній діагностиці в НДСЛ «Охматдит»

надалі не спостерігалось ознак спленомегалії, хоча з часом у нього розвинулися стеатоз і фіброз печінки, а також він мав гемангіоматоз селезінки.

У 19 пацієнтів на момент установлення діагнозу вже була проведена спленектомія через розвиток ускладнень.

Збільшення печінки на час діагностики ХГ I типу зафіксовано в 75 пацієнтів (91%). У 7 хворих (8,54%) печінка не перевищувала свої вікові значення, у 12 (14,63%) її збільшення було помірним – у менше ніж 1,25 раза від вікових рівнів, у 44 (53,66%) – у 1,25–2,0 рази, а в 19 пацієнтів це збільшення під час огляду перевищувало нормальні рівні у 2,0 рази (рис. 5).

Серед 19 пацієнтів після спленектомії з ХГ I типу у 2 хворих (10%) печінка не перевищувала свої вікові значення, в 1 (5%) – збільшення було помірним у менше ніж 1,25 раза від вікових рівнів показників, у 12 (63%) –

збільшення коливалось в межах 1,25–2,0 рази, а в 4 пацієнтів (21%) гепатомегалія сягала перевищення у 2,0 рази (рис. 6).

Серед 63 пацієнтів, яким не проводили видалення селезінки, у 5 (8%) розміри печінки не перевищували вікові значення, в 11 пацієнтів (17%) її збільшення було помірним (у менше ніж 1,25 раза від вікових рівнів показників), у 32 (51%) розмір печінки був більшим у 1,25–2,0 рази, а в 15 (24%) він перевищував норму при огляді у 2,0 рази.

Для оцінювання взаємозв'язку між наявністю в анамнезі спленектомії та змінами в розмірах печінки було проведено визначення χ^2 , обчислено коефіцієнт кореляції ϕ та розраховано ВІП.

За результатами χ^2 -тесту отримано: $\chi^2 = 1,02$ ($df = 1$), $p \approx 0,312$, $\phi \approx 0,11$.



Рис. 6. Показники об'єму печінки залежно від проведеної спленектомії в пацієнтів із ХГ I типу

Статистичний аналіз показав, що серед пацієнтів зі спленектомією 15,8% (3 з 19) мали розміри печінки в межах вікових норм, тоді як у хворих без спленектомії цей показник становив 8% (5 із 63). ВШ ($\approx 2,18$; $p \approx 0,312$) вказує на тенденцію до вищої імовірності збереження нормального розміру печінки у хворих після проведеної спленектомії порівняно з пацієнтами без резекції, проте χ^2 -тест не виявив статистично значущої різниці. Крім того, коефіцієнт ϕ ($\approx 0,11$) підтвердив слабку асоціацію між наявністю спленектомії та змінами розмірів печінки.

Отримані результати свідчать про відсутність статистично значущого зв'язку між спленектомією та збільшенням печінки, що, можливо, зумовлено дією інших факторів, які впливають на печінкові зміни. З урахуванням такої тенденції для уточнення цього питання доцільними будуть подальші дослідження з більшою вибіркою або з використанням додаткових клінічних критеріїв.

Проаналізовано також сироваткові рівні трансаміназ і феритину, які можуть свідчити про залучення печінки до патологічного процесу та порушення її функцій.

Серед пацієнтів із ХГ I типу лише у 2 хворих із 82 (2,4%) спостерігалось підвищення рівня трансаміназ. У жодного пацієнта не виявлено гіпербілірубемії.

У хворих без збільшення об'єму печінки рівні феритину не перевищували порогові значення (ВШ 8,7; довірчий інтервал (ДІ) [0,35–198,098], $p = 0,18$). У пацієнтів із помірним збільшенням печінки (у менше ніж 1,25 раза) також не спостерігалось статистично значущих змін рівня феритину (ВШ 13,46; ДІ [0,5–302,16],

$p = 0,10$). Натомість у 54% хворих зі збільшенням печінки в 1,25–1,5 раза відзначалося статистично достовірне підвищення рівня феритину (ВШ 30,17; ДІ [1,64–554,52], $p = 0,002$), з них підвищення його рівня в понад 1,5 раза було виявлено в 67% осіб (ВШ 89,28; ДІ [4,16–1914,17], $p = 0,0041$) (табл. 2). Оскільки в зазначених вибірках немає нормального розподілу значень показників, для визначення наявності статистичної різниці між групами використовували критерій Манна–Уїтні.

Діагностика ХГ в Україні методом визначення активності лізосомних ферментів була вперше впроваджена у 2002 р. в лабораторії медичної генетики НДСЛ «Охматдит». На сьогодні в Україні цей заклад залишається єдиним, який виконує повний спектр біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень для пацієнтів із підозрою на ЛХН. Таким чином, отримані дані можна вважати репрезентативними та такими, що достовірно відображають вибірку пацієнтів із ХГ в Україні [6].

Кількість хворих із ХГ I типу загалом відповідає даним загальноєвропейської статистики, відповідно до міжнародного реєстру [7].

ХГ I типу в українській когорті пацієнтів переважно дебютує зі спленомегалії, гепатомегалії та змін у рівнях гематологічних показників. Найчастішими початковими симптомами були спленомегалія (74,4%), гепатомегалія (57,3%) та тромбоцитопенія/анемія (51,2%). Отримані результати дебюту хвороби відповідають раніше описаному перебігу ХГ I типу, при якому печінкові прояви також можуть бути первинним маркером цього захворювання з подальшим формуванням інших системних змін [1, 5]. У деяких випадках, як це

Таблиця 2

Рівень сироваткового феритину залежно від ступеня гепатомегалії

Група пацієнтів	Рівень феритину	ВШ	ДІ (95%)	p-значення	Коментар
Без збільшення печінки	Не перевищує порогових значень	8,7	0,35–198,098	0,18	Статистично незначуще
Зі збільшенням печінки в менш ніж 1,25 раза	Не змінюється	13,46	0,5–302,16	0,10	Статистично незначуще
Зі збільшенням печінки в 1,25–1,5 раза	Збільшується в 54% хворих	30,17	1,64–554,52	0,002	Статистично достовірне
Зі збільшенням печінки в понад 1,5 раза	Збільшується в 67% хворих	89,28	4,16–1914,17	0,0041	Статистично достовірне

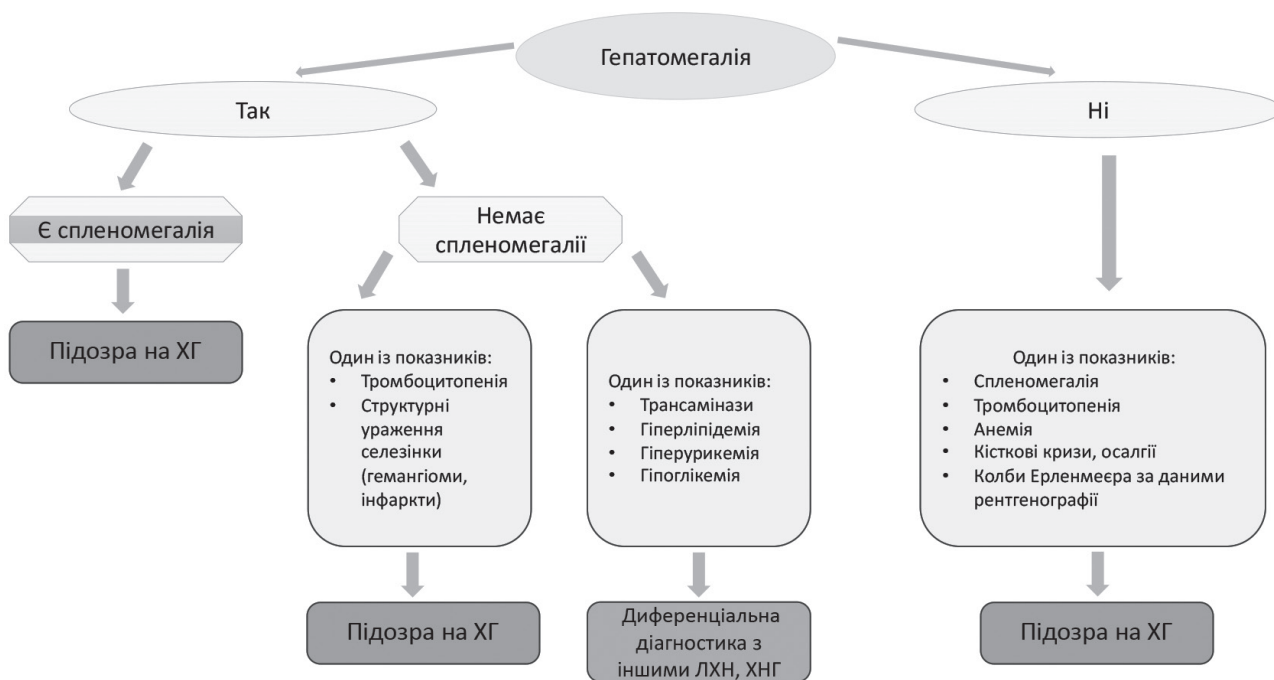


Рис. 7. Алгоритм діагностики ХГ в пацієнтів із гепатомегалією

Примітки: ХНГ – хвороби накопичення глікогену; Колби Ерленмеєра – рентгенологічні ознаки колбоподібної деформації діафізів стегнових кісток.

було продемонстровано в цьому дослідженні, ізольоване ураження печінки може спостерігатися тривало, інколи супроводжуючись вогнищевими ураженнями печінки та селезінки [1, 5]. Гепатомегалія в дебюті ХГ I типу як моносимптом надалі не зберігається. Згідно з вищенаведеними даними спостережень більшість пацієнтів демонструють тяжкі форми ХГ з вираженою гепатомегалією, спленомегалією, анемією та тромбоцитопенією. Відсутність спленомегалії в одного з пацієнтів цієї вибірки не виключає залучення селезінки до патологічного процесу. У цьому випадку ми спостерігаємо інші, тяжчі прояви ураження паренхіми як селезінки, так і печінки. Це має важливе значення для клініцистів у процесі проведення диференціальної діагностики гепатомегалії та при прогнозуванні подальшого перебігу захворювання.

Відповідно до даних попередніх публікацій, що стосуються ураження печінки при ХГ [5], припускалося, що наявність спленектомії впливає на розвиток гепатомегалії, а також на появу й тяжкість проявів інших уражень печінки. Теоретично інфільтрація печінки макрофагами, як органа-мішені, збільшується після видалення селезінки. У проведеному нами дослідженні не виявлено кореляцій між фактом проведеної спленектомії та проявом гепатомегалії. Тож подібні припущення не знайшли підтвердження серед українських хворих із ХГ I типу.

У клінічній практиці для оцінювання ураження печінки при ХГ визначають рівні трансаміназ, лактатдегідрогенази, а також уміст білірубину і феритину. Зазвичай підвищення рівня трансаміназ зустрічається рідко, оскільки при ХГ не відбувається безпосереднього ураження гепатоцитів. Натомість рівень феритину чітко корелює з гепатомегалією. Дані попередніх дослі-

джень свідчать про те, що підвищення рівня феритину в цьому випадку зумовлене запальними механізмами, а не перевантаженням залізом, як вважалося раніше [8]. В українських хворих також виявлено закономірність формування гіперферитинемії та гепатомегалії, що підтверджує роль феритину як потенційного маркера цього стану. Водночас при інтерпретації важливо враховувати, що феритин є маркером запалення, а не прямого ураження печінкової паренхіми. Оскільки підвищення рівня феритину виявлено лише в 54–67% хворих із гепатомегалією, цей показник не можна розглядати як універсальний діагностичний маркер ураження печінки при ХГ. Його діагностична цінність у цьому випадку є обмеженою. Необхідно продовжувати дослідження з оцінюванням чутливості та специфічності феритину для визначення його клінічної інформативності в контексті гепатомегалії чи ураження печінки при ХГ.

Дані рис. 7 демонструють алгоритм діагностичного підходу до ХГ I типу в пацієнтів із гепатомегалією. Запропонована схема ґрунтується на клінічних спостереженнях і враховує наявність спленомегалії, гематологічних змін (анемії, тромбоцитопенії), біохімічних маркерів, додаткових лабораторних змін і патології, яка виявлена при додаткових дослідженнях (рентгенографія, ультразвукова діагностика). Такий алгоритм дозволяє покращити раннє виявлення ХГ і проводити диференціальну діагностику з іншими формами лізосомних та глікогенових хвороб накопичення.

ВИСНОВКИ

Дослідження продемонструвало особливості гепатомегалії при ХГ I типу в українських пацієнтів.

Гепатомегалія є частою і характерною ознакою ХГ. Збільшення печінки спостерігалось у 91% пацієнтів на

момент встановлення діагнозу. Ступінь гепатомегалії варіював від помірного до більше ніж у 2 рази від вікової норми. Водночас, згідно з клінічними спостереженнями в Україні, тяжкість збільшення печінки не залежить від наявності спленомегалії або факту проведення спленектомії.

Ізольована гепатомегалія як маніфестація захворювання була зафіксована в 7,3% випадків, у частині пацієнтів вона є єдиним проявом на момент діагностики.

Статистичний аналіз не продемонстрував достовірної залежності між ступенем гепатомегалії та фактом

проведення спленектомії. Це свідчить про незалежний механізм розвитку збільшення печінки.

Рівень феритину чітко корелює зі ступенем гепатомегалії, демонструючи статистично значуще підвищення при збільшенні печінки в понад 1,25 раза (ВІП 30,17; $p = 0,002$) та особливо в більше ніж 1,5 раза (ВІП 89,28; $p = 0,0041$).

На підставі отриманих результатів запропоновано клінічний алгоритм діагностики ХГ, що дає змогу оптимізувати диференціальну діагностику гепатомегалії в педіатричній практиці та може бути впроваджений як інструмент раннього виявлення ХГ.

Відомості про авторів

Самоненко Наталія В'ячеславівна – Центр орфанних захворювань та генної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України, м. Київ; тел.: (044) 236-01-19. *E-mail: Natalisam@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6927-3301

Охотнікова Олена Миколаївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: eokhotnikova17@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2498-0560

Горovenko Наталія Григорівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: medgene2010@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4227-7166

Information about the authors

Samonenko Nataliia V. – The Center for Rare Diseases and Gene Therapy, National Children's Specialized Hospital "Oxmatdyt", MOH of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 236-01-19. *E-mail: Natalisam@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6927-3301

Okhotnikova Olena M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: eokhotnikova17@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2498-0560

Gorovenko Nataliia H. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: medgene2010@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4227-7166

ПОСИЛАННЯ

- Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):27. doi: 10.1038/s41572-018-0025-4.
- Hughes DA, Pastores GM. Gaucher Disease [Internet]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaz GM, et al., editors. *GeneReviews® Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/>.
- Pession A, Di Rocco M, Venturelli F, Tappino B, Morello W, Santoro N, et al. GAU-PED study for early diagnosis of Gaucher disease in children with splenomegaly and cytopenia. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):151. doi: 10.1186/s13023-023-02760-z.
- Mariani S, Palumbo G, Cardarelli L, Santopietro M, Foà R, Giona F. Gaucher disease and myelofibrosis: A combined disease or a misdiagnosis. *Acta Haematol*. 2018;139(4):240-2. doi: 10.1159/000489251.
- Adar T, Ilan Y, Elstein D, Zimran A. Liver involvement in Gaucher disease – Review and clinical approach. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;68:66-73. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.001.
- Olkhovych N, Nedoboy AM, Pichkur NO, Gorovenko N. Analysis of mutations in GBA gene in Ukrainian patients with Gaucher disease. *Biopolym Cell*. 2017;33(3):187-94. doi: 10.7124/bc.000949.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1,698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2835-43. doi: 10.1001/archinte.160.18.2835.
- Stein P, Yu H, Jain D, Mistry PK. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2010;85(7):472-6. doi: 10.1002/ajh.21721.
- Gary SE, Ryan E, Steward AM, Sidransky E. Recent advances in the diagnosis and management of Gaucher disease. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018;13(2):107-18. doi: 10.1080/17446651.2018.1445524.
- Platt FM, Jeyakumar M. Substrate reduction therapy. *Acta Paediatr*. 2008;97(457):88-93. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00656.x.
- Van Rossum A, Holsopple M. Enzyme replacement or substrate reduction? A review of Gaucher disease treatment options. *Hosp Pharm*. 2016;51(7):553-63. doi: 10.1310/hpj5107-553.
- Lee FS, Yen HJ, Niu DM, Hung GY, Lee CY, Yeh YC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treating severe lung involvement in Gaucher disease. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;25:100652. doi: 10.1016/j.yngmr.2020.100652.

Стаття надійшла до редакції 02.04.2025. – Дата першого рішення 07.04.2025. – Стаття подана до друку 12.05.2025