

СПЛЕНОМЕГАЛИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Спленомегалия (греч. splen селезенка + megas, megalu большой) – увеличение селезенки в результате вовлечения ее в патологический процесс.

Селезенка расположена в верхней области брюшной полости слева. Масса селезенки составляет от 150 до 200 г. Селезенка – лимфоидный орган, имеет несколько типов ткани. Плотная соединительная ткань (капсула) образует наружную оболочку. От неё отходят внутрь перегородки, так называемые трабекулы, которые формируют каркас органа и соединение кровеносных сосудов. Внутренняя ткань селезенки называется пульпой, состоящей из двух зон – белой и красной. Белая вырабатывает лимфоциты, поскольку содержит лимфоидную ткань. Красная зона заполнена клеточными элементами крови – плазматическими, эритроцитами, макрофагами. Между красной и белой зонами размещается краевая (маргинальная) ткань, содержащая специфические макрофаги, которые принимают активное участие в работе иммунной системы.

Основные функции селезенки

1. Как орган иммунной системы участвует в развитии иммунного ответа на чужеродные антигены и их удалении из кровотока.
2. Секвестрация и удаление нормальных и аномальных клеток крови.
3. Периферический кроветворный орган.
4. Принимает участие в регуляции гемопоэза.
5. Фильтрационная функция.
6. Орган, участвующий в обменных процессах.
7. Резервуар, «депонирование» крови.
8. Сосудистая сеть селезенки играет роль в регуляции портального кровотока.
9. Самый крупный конгломерат ретикулоэндотелиальной ткани.
10. У взрослых основной плацдарм гемопоэза находится в костном мозге, однако при определенных заболеваниях селезенка становится главным очагом

Резюме В лекции представлена информация о наиболее распространенных заболеваниях, сопровождающихся увеличением селезенки. Приведены принципы дифференциальной диагностики и лечения

Ключевые слова: спленомегалия, дифференциальный диагноз.

экстрамедуллярного кроветворения.

Масса селезенки даже в норме может варьировать в большей степени, чем масса другого органа, увеличиваясь в 2 раза. Поэтому установление порога, с которого увеличение селезенки следует считать спленомегалией, всегда несколько условно. Спленомегалия – симптом, выявляемый в основном пальпаторно и с помощью перкуссии.

Нормальные размеры селезенки – длинник не более 11 см, поперечник не более 6 см. Увеличение селезенки имеется в тех случаях, когда: 1) ее размеры превышают эту величину; 2) селезеночная тупость ненормально интенсивна; 3) селезенка доступна пальпации (основной признак).

Достоверно говорить о спленомегалии следует в том случае, если селезенка определяется при пальпации, этому необходимо дать трактовку. Когда увеличение селезенки определяют с помощью инструментальных методов обследования (УЗИ, компьютерная томография), но она не определяется пальпаторно, необходимо наблюдение в динамике: либо это реактивное увеличение и она вскоре вернется к нормальным размерам, либо это начальные проявления заболевания, при котором спленомегалия вскоре будет очевидна и при пальпации [7].

Если селезенка пальпируется, необходимо определить ее характер. Степень спленомегалии, консистенция органа, однородность структуры зависят от основного заболевания, вызвавшего увеличение органа. Плотная селезенка свидетельствует о более длительном процессе, очень мягкая наблюдается, прежде всего, при септическом процессе. Особо плотная селезенка отмечается при лейкозах, лимфомах, лейшманиозе, а также при затяжном инфекционном эндокардите. Менее плотная селезенка при гепатолиенальных поражениях (за исключением холангитических) и при гемолитической желтухе. Необходимо помнить, что селезенка является «резервуаром крови» и при пальпации может сокращаться вследствие выхода крови в сосудистое русло. Поэтому, при решении вопроса об увеличении селезенки, наиболее ценным будет мнение первого пропальпировавшего ее врача по сравнению с последующими, обследующими левое подреберье методом пальпации.

Не следует путать понятия «спленомегалия» и «гиперспленизм». Под «гиперспленизмом» понимают симптомокомплекс, обозначающий патологическое состояние организма, характеризующееся снижением числа эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в циркулирующей крови вследствие повышения функции селезенки. Различают первичный и вторичный гиперспленизм. Первичный

гиперспленизм обусловлен спленомегалией из-за длительной рабочей гипертрофии селезенки. Он подразделяется на врожденный (наследственные гемолитические анемии и др.) и приобретенный (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, приобретенные гемолитические анемии, иммунная панцитопения и др.). Вторичный гиперспленизм развивается у больных с аутоиммунными, воспалительными, паразитарными и другими заболеваниями (тиф, малярия, цирроз печени, тромбоз селезеночной или воротной вен, амилоидоз, болезнь Гоше и др.). В основе гиперспленизма при острых инфекционных заболеваниях лежит гиперреактивность ретикулоэндотелиальной системы, а при хронических воспалительных и паразитарных заболеваниях - гиперплазия ее тканей. Это сопровождается вначале спленомегалией, а затем вторичным гиперспленизмом. Механизмы гиперспленизма при различных заболеваниях различны: повышенная секвестрация форменных элементов крови в увеличенной селезенке, замедление образования и выхода в периферическую кровь форменных элементов из костного мозга, образование антител против собственных эритроцитов, тромбоцитов и др. Спленомегалия часто сопровождается гиперспленизмом, но такое сочетание не является обязательным. Гиперспленизм может возникать и без спленомегалии (например, при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре).

Основные механизмы развития спленомегалии

1. Активация иммунной и ретикулоэндотелиальной систем при аутоиммунных и инфекционных заболеваниях.
2. Гиперплазия ретикулоэндотелиальной системы происходит при болезнях, связанных с деструкцией аномальных клеток крови.
3. Изменение кровотока через селезенку при циррозах печени, тромбозах печеночной, селезеночной и портальной вен. Переполнение селезенки кровью вследствие повышения дав-

SPLENOMEGALY IN CLINICAL PRACTICE

V.V. Voytsekhovskiy, N.D. Goborov

FSBEI HE the Amur State Medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk

Abstract The lecture provides information on the most common diseases accompanied by an enlarged spleen. The principles of differential diagnosis and treatment are given.

Key words: splenomegaly, differential diagnosis.

DOI 10.22448/AMJ.2019.2.61-77

62 «Амурский медицинский журнал» №2 (26) 2019

ления в портальной системе вызывает гиперплазию соединительной ткани в селезенке.

4. Злокачественные новообразования. Поражение селезенки при лимфомах, лейкозах, возможны метастазы других опухолей в селезенку.

5. Инфильтрация селезенки макрофагами, заполненными неметаболизированными липидами или другими продуктами обмена. Это может быть причиной спленомегалии при болезнях накопления в основе которых лежит дефицит ферментов, обеспечивающих утилизацию липидов. Таков же механизм спленомегалии при амилоидозе, различных формах гемохроматоза.

7. Объемные поражения - кисты, гемангиомы.

Основные причины развития спленомегалии

1. «Рабочая гипертрофия» селезенки. Острые инфекции: вирусные (гепатит, цитомегаловирус), бактериальные (сепсис, и др.), паразитарные (токсоплазмоз) и др. Подострые инфекции: бактериальный эндокардит, туберкулез, малярия, грибковые инфекции и др.

2. Иммунная реакция: системная красная волчанка, синдром Фелти, сывороточная болезнь.

3. Гипертрофия в ответ на разрушение клеток крови: гемолитические анемии, аутоиммунная нейтропения, хронический гемодиализ.

4. Застойная спленомегалия: цирроз печени, тромбоз или тромбозит селезеночной вены, синдром Бадда-Киари, тромбоз или тромбозит воротной вены, хроническая сердечная недостаточность (редко).

5. Опухолевая спленомегалия:
- хронические миелопролиферативные заболевания (хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, первичный миелофиброз, эссенциальная тромбоцитемия, МДС);

- хронические лимфолипролиферативные заболевания (лимфомы, хронический лимфолейкоз, волосатоклеточный лейкоз, парпротеинемические гемобластозы);

- острые лейкозы;

- другие: метастазы рака (редко), ангиосаркома (редко).

6. Спленомегалия при болезнях накопления (болезнь Гоше, болезнь Коновалова-Вильсона, гемохроматоз, амилоидоз, гистиоцитозы и др.).

7. Увеличение селезенки при частых

гемотрансфузиях (у трансфузионнозависимых больных).

8. Прочие причины: кисты (истинные, ложные, паразитарные), недиагностированный разрыв селезенки и др.

При обнаружении пальпацией в левом подреберье или левой половине живота плотного образования больших размеров не всегда можно с уверенностью утверждать, что это увеличенная селезенка. Такая ситуация возможна при увеличенной левой почке (нефроптоз, опухоль, киста, гидронефроз), опухоли селезеночного изгиба толстой кишки, опухоли или кисте хвоста поджелудочной железы, забрюшинного пространства; иногда за селезенку принимают опухоль, исходящую из желудка. При дифференциации этих образований учитывают следующие моменты [21]: 1) увеличение селезенки дает тупость при перкуссии кверху от IX ребра; 2) при спленомегалии невозможно «обвести» верхний полюс образования; 3) наличие характерной инцизуры по внутреннему краю селезенки; 4) проба Фрея: после подкожного введения 1 мл 1%-го раствора адреналина селезенка может временно сократиться (исключая случаи выраженного фиброза и опухолевых поражений); окончательно решить данный вопрос можно с помощью инструментальных методов; решающее значение имеют ультразвуковое исследование и компьютерная томография брюшной полости.

Вопросы, которые следует задать пациенту, у которого определили увеличение селезенки.

- Не переносили ли вы удара или травмы живота?

- Появлялась ли у вас в последнее время боль в левом верхнем квадранте живота, в левой половине грудной клетки, в левом плече?

- Отмечаете ли вы повышение температуры?

- Наблюдались ли у вас заболевания печени, гепатит или желтуха?

- Не замечали ли вы увеличения лимфатических узлов?

- Наблюдались ли у вас артриты или боли в области суставов?

- Не отмечали ли вы в последнее время быстрой утомляемости, одышки?

- Не замечали ли ваши близкие, что у вас краснеет лицо? Не говорили ли вам, что у вас кровь «слишком густая»? Не отмечаете ли вы зуд кожи после теплой ванны?

- Не переносили ли вы ранее острый

панкреатит?

Обязательные обследования на первом этапе диагностического поиска

- Ультразвуковое исследование селезенки, печени, сосудов селезенки и печени, органов брюшной полости.

- КТ органов брюшной полости, в том числе и селезенки.

- Полный клинический анализ крови с подсчетом врачом-лаборантом (не аппаратным методом!) лейкоцитарной формулы, тромбоцитов и ретикулоцитов.

- Сведения о температуре тела и ее возможных волнообразных подъемах.

- Уровень билирубина и его фракций.

- Электрофорез белков и иммуноферез.

- Анализ мочи с указанием на определение гемосидерина.

- Рентгенограмма грудной клетки.

Увеличение селезенки (в сочетании с увеличением печени или без) у пациента с лимфаденопатией, геморрагическим синдромом, лихорадкой, анемией, специфическими изменениями в лейкоцитарной формуле (лимфоцитоз, появление бластов и незрелых форм гранулоцитов, повышение количества эозинофилов и базофилов, нормоцитоз) свидетельствуют в пользу соответствующего варианта гемобластоза.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) преимущественно доброкачественная опухоль, субстрат которой составляют морфологически зрелые В-лимфоциты. ХЛЛ - один из наиболее распространенных гемобластозов и самое распространенное хроническое лимфопролиферативное заболевание [14]. А. И. Воробьев и соавторы (2000, 2003) выделяют семь форм этого заболевания [6, 7].

- Доброкачественная форма – вызывает медленное, заметное лишь на протяжении лет, но не месяцев, нарастание в крови лейкоцитоза и лимфоцитоза.

- Прогрессирующая (классическая) форма. Количество лейкоцитов нарастает от месяца к месяцу, как и величина лимфатических узлов.

- Опухолевая форма. Особенностью ее является значительное (видимое глазом) увеличение лимфатических узлов при невысоком лейкоцитозе.

- Спленомегалическая форма.

Преимущественное увеличение селезенки при незначительном увеличении лимфоузлов и различном лейкоцитозе.

- Абдоминальная форма характеризуется значительным увеличением внутрибрюшинных лимфоузлов, которые образуют пакеты и отчетливо пальпируются через переднюю брюшную стенку.

- Пролимфоцитарная форма.

Субстратом опухоли являются пролимфоциты.

- Костномозговая форма. Встречается крайне редко. Характеризуется цитопенией, замещением костного мозга зрелыми лимфоцитами, отсутствием увеличения или незначительным увеличением лимфоузлов печени и селезенки.

Последнее время в нашей стране все больше используют международные системы стадирования по K. Rai et al. (1975) и особенно J. Binet et al. (1981). Классификация Rai et al. предусматривает 5 стадий ХЛЛ: 0 – проявляется только небольшим лимфоцитозом в периферической крови и в костном мозге, I – лимфоцитоз + увеличение лимфоузлов, II – лимфоцитоз + увеличение лимфоузлов и/или увеличение селезенки и/или печени, III – лимфоцитоз ± увеличение лимфоузлов ± увеличение селезенки и/или печени + анемия (гемоглобин < 100 г/л), IV – лимфоцитоз ± увеличение лимфоузлов ± увеличение селезенки и/или печени ± анемия + тромбоцитопения (тромбоциты < 100×10^9 /л) [27]. Классификация Binet et al. предусматривает три стадии: A – лимфоцитоз ± увеличение лимфоузлов не более трех областей, B – лимфоцитоз ± генерализованная лимфаденопатия ± сплено- и гепатомегалия, C – лимфоцитоз ± генерализованная лимфаденопатия ± сплено- и гепатомегалия + анемия (гемоглобин < 100 г/л) и тромбоцитопения (тромбоциты < 100×10^9 /л) [23].

В анализах крови для ХЛЛ характерны лейкоцитоз (от незначительного до 1000×10^9 /л и более), лимфоцитоз (80-100% в мазке крови), тени Боткина-Гумпрехта (разрушенные при приговлении мазка крови ядра лимфоцитов). В пунктате костного мозга при ХЛЛ выявляется увеличение лимфоцитов более 30%, при трепанобиопсии подвздошной кости отмечается характерное диффузное разрастание лимфоидных клеток. При иммунофенотипировании в 95-98% случаев ХЛЛ имеется В-клеточный иммунофенотип опухолевых клеток – CD 5+, CD 19+, CD 20+, CD22+, CD 23+, CD 43+, CD 79a+. Наличие большого количества CD 38+ клеток является неблагоприятным прогностическим фактором. Т-клеточный ХЛЛ встречается очень редко. Биопсия лимфатического узла при ХЛЛ проводится с целью дифференциальной диагностики с лимфомами в стадии



Рисунок 1. Увеличение селезенки и печени у больного ХЛЛ.

лейкемизации. В настоящее время при наличии возможности иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии в проведении биопсии лимфатического узла в большинстве случаев нет необходимости.

Цитогенетическое исследование проводится методом стандартного кариотипирования или FISH. Хромосомные мутации обнаруживаются более чем в 80% случаев ХЛЛ и часто являются индикатором прогноза заболевания; del13q14 выявляется в 60% случаев, прогноз благоприятный; trисомия по хромосоме 12 выявляется в 15% случаев, прогноз благоприятный; del11q выявляется в 10% случаев и может ассоциироваться с резистентностью к алкилирующим химиопрепаратам; del17p13 выявляется в 7% случаев, прогноз неблагоприятный, клоны часто бывают устойчивы к стандартным схемам химиотерапии с использованием алкилирующих препаратов и/или аналогов пурина; del6q21 характеризуется неблагоприятным прогнозом [5, 9].

Значительных размеров селезенка у больных ХЛЛ достигает при селезеночной и пролимфоцитарной формах заболевания. Иногда она занимает половину или практически всю брюшную полость (рис. 1). В таких случаях, как диагностическим, так и первым лечебным мероприятием является спленэктомия (рис. 2), поскольку с использованием только цитостатической терапии не всегда удается «убрать» такую массу опухоли.

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) – хроническое В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся наличием «волосатых» лимфоцитов в периферической крови и костном мозге, лимфоидной инфильтрацией

костного мозга и селезенки и фиброзом костного мозга. Ранее это заболевание рассматривалось как вариант ХЛЛ, но позднее было выделено в самостоятельную нозологическую форму. Частота этого лейкоза невелика (1 – 2% всех лейкозов), средний возраст начала заболевания 55 лет, соотношение мужчин и женщин 5:1 [5, 20].

Клинические проявления обусловлены наличием и выраженностью панцитопении и соответствующих клинических синдромов (анемический, геморрагический, инфекционных осложнений) и значительных размеров спленомегалии (встречается у 90% больных) [19]. Увеличение печени является у 50% пациентов, лимфаденопатия не характерна [19, 20].

В периферической крови у 70% больных выявляется панцитопения, нередко отмечается тяжелая нейтропения и тромбоцитопения. Значительно реже обнаруживается умеренный лейкоцитоз (не более $20 \times 10^9/\text{л}$). При просмотре мазка периферической крови определяется полиморфизм лимфоцитов: наряду с типичными лимфоцитами встречаются лимфоидные клетки с «омоложенной» структурой ядра, а также с характерными выростами цитоплазмы («волоски» или «ворсинки»). «Волосатые» лимфоциты встречаются в 90% случаев и лучше выявляются при фазово-контрастной и электронной микроскопии.

При исследовании миелограммы на фоне малоклеточного костного мозга выявляется уменьшение количества гранулоцитов (до 15-20%) и лимфоцитоз с наличием «волосатых» клеток. Нередко получить аспират костного мозга не удастся в связи с его фиброзом. Более информативной в этих случаях является трепанобиопсия при которой обнаруживаются выраженный фиброз костного мозга и лимфоидная метаплазия.

Для диагностики имеет значение характерный иммунофенотип опухолевых клеток CD11c, CD19, CD20, CD22, CD25, CD 103 (наиболее важный критерий), FMC7 и поверхностный иммуноглобулин. Подтверждает диагноз цитохимическое исследование – яркая диффузная реакция на кислую фосфатазу, не подавляющаяся тартратом натрия. Мутация BRAF V600E в лимфоцитах крови и костного мозга встречается у всех больных ВКЛ.

Длительное время основным методом лечения ВКЛ была спленэктомия. Существенное улучшение или нормализация гематологических показателей после спленэктомии наблюдается у 70-80% пациентов, однако в большинстве случаев длительность ремиссии не превышала двух-трех лет [9, 20].

Современная трехэтапная терапия с использованием рекомбинантных интерферонов, пуриновых аналогов



Рисунок 2. Пациент К., в 2010 г. в возрасте 28 лет обратился к гематологу Амурской областной поликлиники (г. Благовещенск). Значительно увеличенная селезенка занимала большую часть брюшной полости. Лимфатические узлы не увеличены (в том числе полостные - по данным КТ). В клиническом анализе крови: гемоглобин – 112 г/л; эритроциты - $3,54 \times 10^{12}/\text{л}$; лейкоциты - $156,6 \times 10^9/\text{л}$; тромбоциты - $90 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ – 50 мм/ч, пролимфоциты – 77%, сегментоядерные - 3%, лимфоциты – 20%. Проводился дифференциальный диагноз между пролимфоцитарной формой ХЛЛ и лимфомой селезенки с лейкомизацией. На фотографии – спленэктомия, селезенка пациента К. Гистологические препараты (блоки) были направлены в РОНЦ им. Блохина. Гистология: в гистологических препаратах, изготовленных из предоставленных блоков, в срезах ткани селезенки гистоархитектоника нарушена за счет массивного диффузного инфильтрата из мноморфных небольших лимфоидных клеток с округлыми ядрами, в которых визуализируется маленькое ядрышко. В сосудах капиллярного и синусоидного типа – мелкие лимфоидные клетки с вышеописанной морфологией. На срезах с парафинового блока проведено ИГХ – исследование с использованием антител. Клетки диффузного опухолевого инфильтрата мноморфно экспрессируют CD 20, Ig M. С другими маркерами в опухолевых клетках реакции негативны. Среди опухолевого субстрата видны скопления Т-клеток CD 2+, CD 3+, CD 4+, CD 5+, CD 8+ (лимфоидные, литториальные клетки). Заключение: С учетом клинико-лабораторных данных, морфологических особенностей и иммунофенотипа в ткани селезенки поражение субстратом В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза. По полученным результатам иммуногистохимического исследования пациенту выставлен диагноз: В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (пролимфоцитарная форма В-ХЛЛ, по классификации А.И. Воробьева). Пациенту проведено 6 курсов химиотерапии по протоколу RFC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфан). Последний курс - в августе 2011 г. Достигнута полная ремиссия заболевания, которая сохраняется по настоящее время.

(кладрибин, пентостатин), ритуксимаба (при отсутствии ремиссии после первых двух этапов) приводит к высокому проценту ремиссий и длительной безрецидивной выживаемости [9, 20], в связи с чем точная верификация этого диагноза с помощью вышеописанных методов очень важна. Спленэктомия в настоящее время пациентам с ВКЛ в большинстве случаев не выполняется.

Лимфомы – это гетерогенная группа лимфопрлиферативных опухолей, различающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу. Современная классификация лимфом основана на клинических, морфологических, иммунофенотипических и молекулярногенетических признаках, описываемых для каждого из выделяемых заболеваний [18]. Все лимфомы можно условно разделить на индолентные (доброкачественные) и злокачественные. Лимфаденопатия при лимфомах может быть как регионарного характера, так и генерализованной. При большинстве лимфом изменения в анализах крови (за исключением ускоренного СОЭ) отсутствуют, иногда могут быть анемия, панцитопения. Но в стадии лейкемизации (метастазирования в костный мозг) некоторых лимфом в анализе крови могут иметься лейкоцитоз и лимфоцитоз, реже – бластоз, если лейкемизировалась лимфобластная лимфома. Решающим методом, позволяющим выставить диагноз, является операционная биопсия лимфатического узла с обязательным приготовлением серии отпечатков и проведением иммуногистохимического исследования. Для решения вопроса о поражении костного мозга рекомендуется выполнять билатеральную трепанобиопсию подвздошных костей [7]. По современным представлениям, для диагностики лимфом необходимо сочетание цитологического, гистологического, иммуногистохимического, в ряде случаев – цитогенетического и молекулярного исследований [18].

Спленомегалия довольно часто уже имеется при первичной диагностике лимфом. Иногда селезенка занимает большую часть брюшной полости. Может иметься как первичная лимфома селезенки с последующим поражением лимфатических узлов, костного мозга и других органов, так и спленомегалия при распространении первичной опухоли лимфоузлов и других органов.

Лимфома маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС). Маргинальная зона расположена на границе между белой и красной пульпой. Именно здесь чаще всего начинается патологический процесс перерождения нормальных функциональных лимфоцитов и других клеток селезенки в злокачественную опухолевую ткань. Это заболевание

встречается относительно редко: 20% от всех лимфом маргинальной зоны и лишь 3% от всех неходжкинских лимфом [15, 18, 20]. Основными проявлениями ЛМЗС являются значительная спленомегалия, а также поражение крови и костного мозга. Часто лимфома маргинальной зоны селезенки протекает бессимптомно. Иногда болезнь выявляется случайно в ходе профилактического осмотра. Как и при всех опухолевых заболеваниях, при лимфоме маргинальной зоны селезенки больной может ощущать слабость, повышенную утомляемость, чрезмерную потливость. Когда болезнь переходит в стадию проявления, то из-за увеличенной селезенки больного может беспокоить тяжесть в левом подреберье. Увеличенная селезенка оказывает давление на близлежащие органы (желудок и кишечник), вследствие чего насыщение во время еды наступает раньше, чем обычно. Могут отмечаться и другие симптомы, такие как подъемы температуры по вечерам и стремительная потеря веса. Необходим дифференциальный диагноз с некоторыми вариантами лимфом, в частности, лимфомой зоны мантии, фолликулярной лимфомой, лимфомой красной пульпы селезенки и другими. В большинстве случаев поставить точный диагноз можно только после гистологического и иммуногистохимического исследований удаленной селезенки. После удаления селезенки в большинстве случаев у пациентов восстанавливается количественный состав крови, значительно уменьшается опухолевая инфильтрация и в целом улучшается качество жизни человека. Если заболевание прогрессирует, назначается химиотерапия. В редких случаях (10-20%) [15] лимфома маргинальной зоны селезенки трансформируется в агрессивную форму лимфомы, например, в диффузную крупноклеточную.

Лимфома красной пульпы селезенки – редкая патология, предполагать которую следует при значительной спленомегалии и лимфоцитозе с ворсинчатыми формами лимфоцитов, имеющими лишь часть маркеров классического ВКЛ, при скудном поражении костного мозга. Стандартом диагностики и лечения является спленэктомия. Дифференциальный диагноз с ВКЛ и другими лимфомами имеет четкие критерии [1].

При первичной диагностике лимфомы Ходжкина спленомегалия встречается в 10-48% случаев, а гепатомегалия в 10-30% [7]. Часто развивается периспленит, характеризуется острыми, опоясывающими болями. При морфологическом исследовании селезенка при лимфоме Ходжкина выглядит следующим образом: на разрезе в типичных случаях видны сероватые опухолевые узелки, проступающие на темно-красном фоне и придающие ей характерный пестрый вид, получивший классическое определение «порфирная селезенка» за сходство со

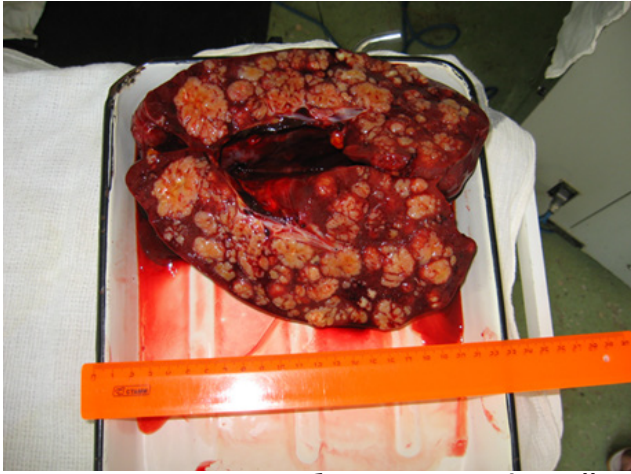


Рисунок 3. Селезенка больного лимфомой Ходжкина

шлифом камня порфира (рис. 3); в ткани селезенки очаговые проявления лимфомы Ходжкина сочетаются с лимфоидной гиперплазией (особенно в начальных стадиях) и гемосидерозом на почве кровоизлияний и усиленного гемолиза эритроцитов.

Хронический миелолейкоз - это опухоль, которая возникает из ранних клеток-предшественников миелопоэза, дифференцирующихся до зрелых форм, клеточный субстрат лейкоза представляют преимущественно гранулоциты, в основном - нейтрофилы. Для ХМЛ характерны следующие изменения картины крови: постепенно нарастающий лейкоцитоз, увеличение содержания гранулоцитов до 85-95%, наличие незрелых гранулоцитов - миелоцитов, метамиелоцитов, при значительном лейкоцитозе - нередко промиелоцитов, а иногда единичных бластных клеток. Характерно увеличение содержания базофилов и эозинофилов («эозинофильно-базофильная диссоциация»), уменьшение числа лимфоцитов. Для хронической фазы ХМЛ характерен тромбоцитоз, в фазах акселерации и бластного криза (острой) нарастает тромбоцитопения. Клиническая картина заболевания характеризуется гепато- и спленомегалией, интоксикационным синдромом.

ХМЛ – первый из описанных лейкозов (Р. Вирхов, 1845) и первое онкологическое заболевание, при котором у человека обнаружен специфический хромосомный маркер – филадельфийская (Ph) хромосома – хромосома 22 с укороченным длинным плечом. На длинном плече хромосомы 9 располагается ген ABL. При t(9, 22) часть этого гена оказывается перемещенной с хромосомы 9 на длинное плечо хромосомы 22 в локус расположения гена BCR. В результате образуется слитный ген BCR/ABL. Образование в результате транслокации данного химерного гена приводит к следующим важнейшим изменениям в клетке: увеличивается ее пролиферативная активность, снижаются адгезия к белкам стромы костного мозга и межклеточное взаимодействие, ингибируется

апоптоз. Активация различных тирозинкиназ является пусковым механизмом этого процесса. Преимущество в пролиферативной активности, которое приобретает в данной ситуации патологический клон, приводит к постепенному расширению плацдарма патологического кроветворения и вытеснению нормального гемопоэза, а уменьшение адгезии – к характерной для ХМЛ циркуляции незрелых элементов гемопоэза, в том числе клеток – предшественников, с появлением очагов экстрамедуллярного кроветворения в селезенке и печени. Снижение апоптоза играет значительную роль в увеличении массы опухоли, а благодаря выживанию клеток с добавочными мутациями и в эволюции болезни в злокачественную стадию.

В течении ХМЛ на основании клинических характеристик и лабораторных данных выделяют три фазы. Около 85% пациентов с ХМЛ к моменту постановки диагноза находятся в хронической фазе [13]. В течение этой фазы клинические проявления обычно отсутствуют или имеются незначительные симптомы, такие как недомогание или чувство «переполнения» желудка из-за увеличения селезенки. Продолжительность хронической фазы различна и зависит от того, насколько рано было диагностировано заболевание, а также от проведенного лечения. Современная терапия ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ способствует тому, что большинство пациентов имеет возможность достичь не только клинико-гематологического, но и полного цитогенетического и большого молекулярного ответов без прогрессирования, что дает основания ставить вопрос о возможности излечения этого заболевания [13].

При отсутствии эффективного лечения заболевание переходит в фазу акселерации и бластного криза. В эти стадии селезенка у таких пациентов может занимать большую часть брюшной полости. Однако в настоящее время, при терапии ингибиторами тирозинкиназ, это происходит нечасто.

Первичный миелофиброз (ПМФ, синонимы - сублейкемический миелоз, остеомиелосклероз, идиопатический миелофиброз и т.д.) – хроническое клональное миелопролиферативное заболевание, которое возникает вследствие трансформации клетки - предшественницы миелопоэза и характеризуется спленомегалией, лейкоэритробластической картиной крови, выраженным фиброзом костного мозга и наличием очагов экстрамедуллярного гемопоэза [12, 19]. Это болезнь людей среднего и пожилого возраста: максимальная заболеваемость отмечается в возрастной группе 50 – 70 лет [12, 19]. Лица обоего пола болеют одинаково часто. В большинстве случаев ведущими клиническими симптомами данного заболевания являются выражен-

ная спленомегалия (рис. 4) и анемический синдром. Очень часто уже на ранних этапах опухолевой прогрессии ПМФ селезенка занимает большую часть брюшной полости. Клиническими проявлениями значительной спленомегалии являются чувство тяжести, ощущение сдавления желудка и кишечника, периодические боли, вызываемые инфарктом селезенки и периспленитом. Классической причиной увеличения селезенки считается трехростковая миелоидная метаплазия с преобладанием эритропоэза, а при варианте с лейкоцитозом и гранулоцитопоеза; второй возможной причиной спленомегалии является осложнение портальной гипертензией, а также усиление депонирующей и секвестирующей функции селезенки. Часто отмечается ее диффузный склероз. Более чем у половины больных при первичной диагностике ПМФ определяется гепатомегалия [12]. Значительное увеличение печени у больных ПМФ наблюдается после спленэктомии. В связи с фиброзом костного мозга получение аспирата затруднительно – у 50% больных отмечается т.н. «сухой» пунктат [12]. При гистологическом исследовании трепанобиоптатов подвздошной кости выделяют две стадии ПМФ: предфиброза (клеточная фаза) и стадия фиброза, характеризующаяся выраженным миелофиброзом и остеосклерозом. Основные диагностические критерии: трепанобиопсия подвздошной кости с гистологическим исследованием полученного препарата и исследование мутации в гене тирозинкиназы JAK2 (JAK2V6617F), расположенном на хромосоме 9. Считается, что данная мутация встречается в 60% при ПМФ [12, 15].

При истинной полицитемии (ИП) в стадии IIA селезенка незначительно увеличена за счет повышенного кровенаполнения, в стадию IIB отмечается значительная спленомегалия за счет ее миелоидной метаплазии. В терминальной стадии заболевания имеет место постэритромическая метаплазия селезенки. В терминальной стадии ИП (при наличии выраженной спленомегалии) заболевание трансформируется в миелофиброз, реже - в острый лейкоз. В диагностике ИП важное значение имеют данные анамнеза, характерная клинико-гематологическая картина этого заболевания, трепанобиопсия подвздошной кости и исследование мутации в гене тирозинкиназы JAK2 (JAK2V6617F). Данная мутация при ИП диагностируется в 98% случаев [12].

При острых лейкозах и миеломной болезни спленомегалия очень редко является основным или единственным критерием этих заболеваний. В большинстве случаев отмечаются другие многочисленные диагностические критерии этих гемобластозов.

Увеличение селезенки (в сочетании с увеличением печени или без) у пациента



Рисунок 4. Спленомегалия у пациента с первичным миелофиброзом.

с желтухой, не сопровождающейся зудом, анемией, ретикулоцитозом, иногда - нормоцитозом в анализах крови, но без патологических клеток в лейкоцитарной формуле, при повышении билирубина за счет непрямой фракции позволяют высказать предположение о гемолитической анемии.

Гемолитическая анемия (от др.-греч. αἷμα — «кровь», λύσις — «разрушение») – групповое название заболеваний, общим признаком которых является усиленное разрушение эритроцитов, обуславливающее, с одной стороны - анемию и повышенное образование продуктов распада эритроцитов, с другой стороны – реактивно усиленный эритропоэз. В зависимости от того, где произошло разрушение эритроцитов, выделяют внутрисосудистый, внутриклеточный и костномозговой гемолиз. Костномозговой гемолиз (механическое разрушение эритрокариоцитов в костном мозге) наблюдается при В12-дефицитной анемии и остром эритромиелозе.

При внутрисосудистом виде гемолиза эритроциты подвергаются разрушению в процессе циркуляции крови. Такой гемолиз наблюдается при гемолизиновой форме аутоиммунной гемолитической анемии, пароксизмальной холодовой агглютининовой болезни, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, а также после отравления различными гемолитическими ядами. Распад эритроцитов внутри сосудов (в крови) приводит к высвобождению свободного гемоглобина. Этот вид гемолиза характеризуется повышенным содержанием в крови свободного гемоглобина (гемоглобинемия), а в моче - повышенным содержанием

гемосидерина (гемосидеринурия) и свободного гемоглобина (гемоглобинурия). Степень гемоглобинемии зависит от интенсивности и скорости распада эритроцитов. Одна из ведущих жалоб пациентов – выделение черного или темно коричневого цвета мочи (за счет гемосидерина и свободного гемоглобина). Важный лабораторный признак внутрисосудистого гемолиза – значительное повышение лактатдегидрогеназы. Увеличение селезенки при этом виде гемолиза незначительное или селезенка остается нормальных размеров.

Внутриклеточный гемолиз приводит к разрушению эритроцитов в селезенке и в печени (реже). Внутриклеточный гемолиз всегда сопровождается увеличением селезенки и часто – печени, и развивается при наследственных гемолитических анемиях, связанных с патологией мембраны эритроцитов (микросфероцитоз, овалоцитоз, акантоцитоз, стоматоцитоз), талассемии, серповидноклеточной анемии, аутоиммунной гемолитической анемии, вызванной неполными тепловыми антителами. Признаками внутриклеточного гемолиза является желтушность слизистых оболочек и кожного покрова, желтуха не сопровождается зудом. В анализах крови отмечается повышение билирубина за счет непрямой фракции. Для подавляющего числа гемолитических анемий характерен ретикулоцитоз, часто - нормоцитоз в анализах крови. Для каждого варианта гемолитической анемии есть свои четкие диагностические критерии [8, 19].

При наличии спленомегалии с измененными биохимическими показателями и показателями крови (снижение уровня протромбина, холестерина, изменение белковых фракций, снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов, возможное повышение билирубина за счет обеих фракций и анемии, повышение трансаминаз) в первую очередь необходимо исключить гепатиты различной этиологии и цирроз печени. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с болезнями накопления, гистиоцитозами.

Гепатит – это диффузное воспаление клеток печени, которое может развиваться вследствие различных причин (инфекции, интоксикации, аутоиммунные процессы). Пораженные клетки хуже справляются со своими задачами, а в острой стадии заболевания печень не может выполнять возложенную на нее функцию. Это заболевание может протекать и в хронической форме, особенно если причина его – вирус. При хроническом течении печеночная ткань приспособляется к сосуществованию с вирусом, развивается ряд компенсаторных механизмов, поэтому больной практически не замечает никаких клинических проявлений. В начале заболевания увеличение селезенки наблюдается примерно у 25% больных,

на поздних стадиях заболевания – у подавляющего большинства [10]. Увеличивается селезенка во время обострения, а во время ремиссии заметно уменьшается.

Цирроз печени – это патология печени, которая заключается в необратимом изменении печени, гибели ее клеток и последующем замещении их клетками фиброзной ткани. Очень часто цирроз является осложнением хронического гепатита. Цирроз печени – хроническое заболевание с дистрофией и некрозом печеночной паренхимы, с развитием усиленной регенерации с диффузным преобладанием стромы, прогрессирующим развитием соединительной ткани, полной перестройкой дольковой структуры, образованием псевдодолек, с нарушением микроциркуляции и постепенным развитием портальной гипертензии.

Выделяют следующие этапы патогенеза цирроза: [22] 1) действие этиологических факторов: цитопатогенное действие вирусов, иммунные механизмы, влияние гепатотоксичных цитокинов, хемокинов, прооксидантов, эйкозоноидов, ацетальдегида, железа, продуктов перекисного окисления липидов; 2) активизация функции клеток Ито, что приводит к избыточному разрастанию соединительной ткани в пространствах Диссе и перичеллюлярному фиброзу печени; 3) нарушение кровоснабжения паренхимы печени за счёт капилляризации синусоидов и уменьшения сосудистого русла с развитием ишемических некрозов гепатоцитов; 4) активация иммунных механизмов цитолиза гепатоцитов. При некрозе гепатоцитов в зону поражения стягиваются Т-лимфоциты, которые активизируют клетки Ито, приобретающие фибробластоподобные свойства: синтезируют коллаген I типа, что и ведёт в итоге к фиброзу. Кроме того, микроскопически в печёночной паренхиме образуются ложные дольки, не имеющие центральной вены. По мере гибели печеночных клеток начинается их ускоренная регенерация. Особенность ложных долек в том, что в них нет нормальных триад - нет центральных вен. В соединительно-тканых тяжах развиваются сосуды - портальные шунты. Частично сдавливаются и разрушаются выносящие вены, постепенно нарушается микроциркуляция. Нарушается кровоток и в печеночной артерии. Происходит забрасывание крови в портальную вену - усиливается портальная гипертензия. Прогрессирует гибель печеночных клеток. В результате описанных процессов поверхность печени становится шероховатой и бугристой.

Различают вирусный, алкогольный, застойный, токсический (лекарственный), билиарный циррозы печени, цирроз при болезнях накопления.

Очень важный синдром, отличающий

цирроз от гепатита, – портальная гипертензия. Идет запуск вен, новообразование сосудов, возникают артериовенозные шунты. Это приводит к нарушению кровообращения. В течение 1 мин. 1,5 л крови под большим давлением переходит в воротную вену, происходит повышение давления в системе воротной вены – расширяются сосуды (геморроидальные вены, вены пищевода, желудка, кишечника, селезеночная артерия и вена). Могут наблюдаться желудочно-кишечные кровотечения из расширенных вен желудка и нижней трети пищевода. Геморроидальные вены при пальцевом исследовании обнаруживаются в виде узлов, могут выпадать и ущемляться, давать геморроидальные кровотечения. Расширяются подкожные околопупочные вены, развивается характерная картина «голова медузы». Асцит развивается вследствие: 1) протекания жидкости в брюшную полость при повышении давления в воротной вене; 2) из-за гипоальбуминемии, значительно снижается онкотическое давление плазмы крови; 3) нарушается лимфообразование, лимфа начинает протекать сразу в брюшную полость. Важный признак портальной гипертензии это гепатолиенальный синдром – спленомегалия, часто с явлениями гиперспленизма (лейкопения, тромбоцитопения, анемия). Спленомегалия наблюдается у 75-85% больных циррозом печени [10]. Она в данном случае обусловлена венозным застоем при портальной гипертензии, диффузным фиброзом, формированием артериовенозных шунтов, пролиферацией ретикулогистиоцитарных клеток в селезенке [10].

Развивается синдром печёночно-клеточной недостаточности, пальмарная эритема, сосудистые звёздочки, выпадение волос в местах естественного роста (кроме головы), гинекомастия у мужчин вследствие гиперэстрогемии и другие проявления.

Окончательный диагноз цирроза печени ставится на основании биопсии печени. Болезни накопления сопровождаются вторичным развитием цирроза печени, портальной гипертензии и спленомегалии.

Гемохроматоз. Различают первичный гемохроматоз, генетически обусловленный, с накоплением во внутренних органах значительного количества железа, и вторичный гемохроматоз, который развивается при перегрузке организма железом (в первую очередь – многочисленными гемотрансфузиями у трансфузионнозависимых пациентов, реже – при гемолитических и сидеробластных анемиях, лечении препаратами железа). Болезнь протекает с нарушением обмена гемосидерина, гемофусцина и меланина. Поражаются главным образом печень, поджелудочная железа, кости, почки,

желудочно-кишечный тракт, эндокринные железы, костный мозг, кожа, сердце.

При вторичном гемохроматозе всегда есть указание на заболевание, вследствие которого пациент стал трансфузионнозависимым, или на лечение препаратами железа (значительно реже). Диагностика заболевания в данном случае не сложна: данные анамнеза, характерная темно-серая окраска кожного покрова, в поздних стадиях – гепато- и спленомегалия, информация об уровне ферритина (повышение) и показателях транспортной функции железа.

Наследственный гемохроматоз включает три основных синдрома.

1. Гепатомегалия встречается более чем в 90% случаев [4]. Увеличенная селезенка определяется у 2/3 больных [4]. Асцит при гемохроматозе может быть следствием, как портальной гипертензии, так и сердечной недостаточности. Другие признаки портальной гипертензии (варикозное расширение подкожных вен, кровотечения из вен пищевода) наблюдаются редко.

2. Усиленная пигментация кожи меланином встречается у 90% больных наследственным гемохроматозом [4]. Цвет кожи может быть бронзовым (что и отражено в старом названии болезни «бронзовый диабет»), голубовато-черным, аспидным. Резче всего пигментация выражена на лице, шее, предплечье, дорсальной поверхности кистей, промежности, половых органах, пупке, старых рубцах, грудных сосках. Примерно у 20% больных наблюдается пигментация слизистой оболочки полости рта и конъюнктив [4].

3. Инсулинзависимый сахарный диабет встречается в 75% случаев. Он с самого начала принимает тяжелое течение и становится инсулинорезистентным. Со временем у больного развиваются все осложнения диабета: ретинопатия, гломерулосклероз, пиелонефрит, полиневрит и др.

Ранняя диагностика наследственного гемохроматоза может быть осуществлена посредством исследования печени методом пункционной биопсии. Повышенное содержание железа внутри гепатоцитов (паренхиматозный сидероз) и в ретикулоэндотелиальных клетках (ретикулоэндотелиальный сидероз) является наиболее надежным диагностическим признаком гемохроматоза.

Если биопсия печени по каким-либо причинам невозможна, дифференциальный диагноз первичного гемохроматоза от его вторичных форм может быть произведен по результатам исследования стернального пунктата или лейкоцитов периферической крови. Частицы гемосидерина в лейкоцитах

при гемохроматозе имеют небольшие размеры и правильную округлую форму. В случаях вторичного гемохроматоза частицы гемосидерина имеют значительно большие размеры.

Болезнь Коновалова – Вильсона имеет аутосомно рецессивный тип наследования. Клинические проявления болезни обусловлены нарушениями обмена меди, которая откладывается в избыточных количествах в печени, почках, роговице, мозге (в его зубчатых и чичевидных ядрах, хвостатом теле, бледном шаре, мозжечке и других отделах).

В половине случаев болезнь начинается в детском и подростковом возрасте с поражения печени, что проявляется гепатомегалией, чувством тяжести или болями в правом подреберье и более или менее выраженной желтухой. Значительно реже болезнь начинается гемолитической анемией, которая может быть умеренной, но иногда становится тяжелой из-за повторных кризов. Первоначально в печеночных клетках развивается жировая дистрофия к которой позднее присоединяется воспаление в области портальных трактов. Итогом этого процесса является развитие мелкоузелкового цирроза с портальной гипертензией.

Характерна неврологическая симптоматика: гиперкинезы, повышенный мышечный тонус и/или параличи, атетоз, эпилептические припадки, слюнотечение, дизартрия, нарушения поведения, речи.

Поражение почек – почечный тубулярный ацидоз (глюкозурия, аминокацидурия, фосфатурия, уратурия, протеинурия) встречается довольно часто.

Раньше или позднее болезнь осложняется отложением содержащего медь пигмента по периферии роговицы, т.н. кольцо Кайзера-Флейшера (важный диагностический признак).

Диагноз подтверждается выявлением повышенной экскреции меди с мочой, низким содержанием меди и церулоплазмينا в крови. Временное понижение концентрации церулоплазмينا в крови может наблюдаться при любом тяжелом гепатите. С улучшением общего состояния больного содержание церулоплазмينا в крови возвращается к норме. Низкое содержание церулоплазмينا в крови является постоянным признаком болезни Коновалова-Вильсона.

Болезнь Гоше - это наследственное заболевание, относящееся к лизосомальным болезням накопления (ЛБН), обусловленное дефектом (количественным и качественным) лизосомального фермента бета-D-глюкозидазы (глюкоцереброзидаза). Названо по имени Филиппа Гоше, который описал такой случай в 1882 году. Заболевание крайне редкое

– от 1 на 40 000 до 1 на 200 000 у представителей разных этнических групп, но у евреев-ашкенази частота этого заболевания достигает 1/450 [24, 28]. Болезнь Гоше - это хроническое прогрессирующее мультисистемное заболевание с чрезвычайно вариабельным течением: от почти бессимптомного до тяжелой инвалидизации со смертельным исходом. Однако это одно из немногих ранее считавшихся злокачественными заболеваний в лечении которого за последние десятилетия был достигнут значительный прогресс, связанный с верификацией дефицитного фермента и разработкой препаратов заместительной терапии.

Болезнь Гоше обусловлена дефектом гена, ответственного за синтез лизосомального гидролитического фермента бета-глюкоцереброзидазы (бета-глюкозидаза). Дефект и дефицит этого фермента ведут к нарушению утилизации липидов-глюкоцереброзидов и накоплению их в макрофагах преимущественно костного мозга, селезенки, печени. Нагруженные липидами клетки с эксцентрично расположенной цитоплазмой, известные как «клетки Гоше», составляют первичный субстрат болезни. Избыток этих клеток приводит к замещению нормальных, здоровых клеток костного мозга, спленомегалии, гепатомегалии, дисфункции органов, патологии костной ткани.

Выделяют три типа болезни Гоше. Тип 1 («доброкачественный») в 30 раз чаще встречается у евреев западноевропейской группы - ашкенази [26]. Неврологические нарушения при этом отсутствуют, висцеральные изменения связаны преимущественно с кровеносными органами, увеличением селезенки, явлениями гиперспленизма, деструкцией костной ткани. Несмотря на относительную «доброкачественность» этого типа болезни, по сравнению с двумя другими, большинство пациентов с молодости становятся глубокими инвалидами. При двух других типах какого-либо этнического преобладания не отмечено.

Тип 2 представляет злокачественную форму процесса с грубыми неврологическими нарушениями, которые проявляются уже у новорожденных и ведут к смерти в первые 2 года жизни.

Тип 3 отличается вариабельностью висцеральных и неврологических нарушений; по течению он менее злокачественен, чем тип 2.

Разнообразие форм болезни Гоше обусловлено гетерогенностью мутаций гена бета-глюкозидазы.

Клинические проявления болезни Гоше.

1. Висцеральные: значительно выраженные сплено- и гепатомегалия.

2. Скелетные: очаговая или диффузная остеопения, деформация дистальных отделов бедренных костей («колбы Эрленмейера»), склероз (последствия репарации кости после геморрагических инфарктов), литические изменения – инфильтрация клетками Гоше («гошерома»), остеопороз, остеолитизис, остеосклероз, патологические переломы, поражение суставов (некроз головки бедренной кости), асептический некроз головки плечевой кости, костные кисты (подострое начало 12-36 часов: сильнейшие оссалгии, лихорадка, локальные проявления – резкая болезненность, припухлость, ограничение подвижности сустава, ложный диагноз остеомиелита).

3. Гематологические: анемия, тромбоцитопения (кровоизлияния, кровотечения).

Диагностика болезни Гоше основывается на: 1. клинической картине; 2. энзимодиагностике – измерение активности бета-D-глюкозидазы в лейкоцитах (единственный метод, подтверждающий на 100% болезнь Гоше); 3. молекулярном анализе; 4. исследовании костного мозга (выявление «пенистых» клеток Гоше), хотя в настоящее время это не самый достоверный метод диагностики в виду сложной морфологической дифференцировки между «клетками Гоше» и рядом других крупных клеток [25]; 5. диагностике поражений костей (рентгенография, МРТ, денситометрия); 6. отсутствии достоверной связи клинической картины с уровнем активности глюкоцереброзидазы, с генотипом [26].

С появлением на фармацевтическом рынке препаратов замещающей терапии, заместительная терапия стала ведущим звеном лечения болезни Гоше. В 1991 г. синтезирован первый плацентарный препарат «Цередаза» для ферментной заместительной терапии, а в 1994 г. – «Церезим» - первый рекомбинантный препарат для ферментной заместительной терапии. Ферментная заместительная терапия компенсирует дефицит фермента в организме.

Первичный амилоидоз. Амилоидоз, развившийся вне связи с действием какого-либо из известных причинных факторов, называют первичным. Вторичный амилоидоз обусловлен гиперсекрецией печеню белка острой фазы альфа-глобулина в ответ на любое хроническое воспаление. Этот процесс развивается при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите, бронхоэктатической болезни, хроническом остеомиелите, туберкулёзе, лепре и ряде других заболеваний. Примерно в 10% случаев первичный амилоидоз может начинаться с поражения печени [4]. Увеличение печени оказывается первым объективным признаком болезни. Увеличение размеров печени у части больных сопровождается потерей массы тела. В

отдельных случаях возникает холестатическая желтуха. Селезенка увеличена примерно у 70% больных с гепатомегалией [4]. Опясы- вающая боль в животе расценивается как указание на поражение поджелудочной железы. В ряде случаев это подтверждается последующим развитием сахарного диабета. Генерализованное или локальное увеличение лимфатических узлов наблюдается у 20% больных [4]. Лимфатические узлы имеют плотную консистенцию, безболезненны, подвижны, без признаков воспалительной реакции. Нередко они достигают значительных размеров. Увеличиваются и в ряде случаев обызвествляются медиастинальные и забрюшинные лимфатические узлы. Позднее появляются признаки поражения почек. Протеинурия, сначала перемежающаяся, позднее становится постоянной. Постепенно развивается картина многоорганного поражения. Увеличивается сердце, возникают нарушения проводимости, сердечная недостаточность, признаки поражения желудочно-кишечного тракта. Диагноз амилоидоза печени можно предполагать у каждого больного с признаками многоорганного поражения, развертывающегося на фоне нормальной температуры тела. Во всех случаях диагноз должен быть подтвержден результатами биопсии. Наиболее безопасными органами для производства биопсии являются слизистая оболочка толстой кишки, десны, мышцы, кожа. Наиболее информативной считается биопсия почек [17]. Амилоид в микропрепаратах выглядит как аморфная эозинофильная масса, которую можно дифференцировать от гиалина специальной окраской и характером накопления в ткани. При использовании красителя конго красный амилоид избирательно выкрашивается в красный цвет, для исключения ложноположительных результатов используют исследование в поляризованном свете.

Гистиоцитозы из клеток Лангерганса - это группа редких и весьма разнообразных по агрессивности и биологическому потенциалу заболеваний, объединенных наличием пролиферативных процессов в моноцитарно-макрофагальной системе. При этом в одной группе оказываются совершенно разные по клиническому течению болезни: от системных новообразований, быстро приводящих к гибели, до единичных доброкачественных гранулем [3]. Особенности клиники, прогноза и лечения находятся в тесной зависимости от дифференцировки и степени зрелости гистиоцитарных элементов.

Болезнь Леттерера-Сиве (злокачественный гистиоцитоз детского возраста) – редкий вариант, отличающийся высокой летальностью, обычно поражает детей в возрасте до 3 лет, чаще - мальчиков. Характерны лихорадка, гепато- и спленомегалия с явлениями гиперспленизма, увеличение лимфатических узлов,

диссеминированное поражение легких с формированием «сотового легкого», костные деструкции, кожные повреждения – эритрематозные высыпания и крупные коричневые шелушащиеся папулы, которые быстро изъязвляются. Характерно диссеминированное поражение легких с кашлем, одышкой, дыхательной недостаточностью и рентгенологической картиной «сотового легкого».

Болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена – так же редкий вариант. Поражаются дети и – значительно реже – взрослые. Заболевание системное, медленно прогрессирующее, выявляются гранулематозные поражения костей, лимфатических узлов, внутренних органов (легкие, селезенка, печень и т.д.). Прогноз зависит от степени диссеминации. На поздних стадиях болезнь характеризуется классической триадой, включающей экзофтальм, несахарный диабет и гранулемы в костях черепа. Кожные поражения обнаруживаются приблизительно в 1/3 случаев, при этом на груди, в подмышечных и паховых областях появляются дермальные инфильтраты в виде крупных папул [4].

Эозинофильная гранулема – заболевание детей старшего возраста и взрослых, обычно наблюдаются остеолитические очаги поражения в костях, но возможно появление и внекостных очагов, в том числе в коже и слизистых оболочках. Плотные папулы и узлы обычно располагаются на лице, волосистой части головы и в подмышечных впадинах. В большинстве случаев диагностируется спленомегалия.

Спленомегалия с явлениями портальной гипертензии. В первую очередь необходимо думать о циррозе печени. Но нужно провести дифференциальный диагноз со всеми заболеваниями, протекающими с портальной гипертензией.

Болезнь Бадда-Киари – первичная облитерация печеночных вен в результате или эндофлебита этих вен неясной этиологии, или аномалий развития, например, наличия венозной мембраны с окклюзией сосуда, персистирующего клапана нижней поллой вены, так называемой евстахиевой заслонки – и др.

Синдром Бадда-Киари – вторичное нарушение оттока крови из печени, обусловленное многообразными причинами (приобретенные тромбозы печеночных вен и нижней поллой вены, полицитемия, мигрирующие висцеральные тромбофлебиты, опухоли, сдавление вен при абсцессах, эхинококкозе, лимфаденопатии, у женщин – при осложненных родах, абортах и гинекологических операциях).

Острая форма заболевания встречается редко. Для нее характерны внезапное начало, сильные боли в эпигастрии и правом

подреберье, рвота, иногда – коллапс. Отмечается быстрое увеличение печени из-за прогрессирующего венозного застоя. Печень уплотнена, болезненна, возможна небольшая желтуха. Стремительно нарастает асцит. Асцитическая жидкость нередко геморрагическая, быстро накапливается после парацентеза. Спленомегалия выражена умеренно, может не определяться из-за выраженного асцита. При вовлечении в процесс нижней поллой вены возникают отеки, расширяются подкожные вены живота. Смерть наступает в ближайшие несколько суток из-за печеночной комы, желудочно-кишечного кровотечения, тромбоза брыжеечных вен и перитонита.

Хроническая форма синдрома Бадда-Киари, которая встречается чаще, начинается постепенно. Обычно в начале увеличивается печень. Она плотная, безболезненная. При пальпации характерно отсутствие гепато-югулярного рефлюкса. Умеренная спленомегалия наблюдается у трети больных [21]. В терминальной стадии быстро накапливается асцит, возникают кровотечения из варикозных вен пищевода, усиливаются боли в верхних отделах живота, может присоединиться синдром нижней поллой вены. Именно резкое ухудшение состояния больных с циррозом печени, опухолями, полицитемией (с нарастанием болей, асцита) заставляет подумать о возможном присоединении синдрома Бадда-Киари.

С целью диагностики проводят верхнюю и нижнюю каваграфию и каваманометрию, веногепатографию, сплено- и гепатоманометрию (характерны повышение портального давления и снижение давления в печеночных венах).

Идиопатическая портальная гипертензия (так называемый гепатопортальный склероз) – редкое заболевание, встречающееся в Юго-Восточной Азии, Африке, Средиземноморье, а также в государствах Средней Азии. Этиология заболевания неизвестна. Не исключается связь с интраабдоминальной инфекцией, менее вероятны влияние хронических интоксикаций некоторыми веществами или вирусная этиология [21].

Идиопатическая портальная гипертензия чаще наблюдается у мужчин [21]. В основе патологического процесса, видимо, лежит склероз внутривенных ветвей воротной вены (облитерирующая портальная венопатия).

В I (спленомегалической) стадии заболевания появляются тупые боли, тяжесть в левом подреберье. Сами больные прощупывают увеличенную селезенку. Постепенно она достигает очень больших размеров, занимая всю левую половину брюшной полости, отличается плотностью. Параллельно развивают-

ся портокавальные коллатерали, особенно в области пищевода и желудка, осложняющиеся кровотечениями.

Во II (цирротической) стадии болезни печень незначительно увеличивается почти у половины больных, у остальных же она имеет обычные размеры или даже несколько уменьшена. При пальпации печень плотная, безболезненная. Асцит формируется редко. Желтуха, «печеночные знаки» малохарактерны. [21].

Болезни свойственны длительное отсутствие симптоматики печеночной недостаточности и относительно удовлетворительное состояние больных (основная опасность – пищеводно-желудочные кровотечения).

При портотометрии значительно повышено портальное давление. При гепатотометрии повышено и внутripеченочное давление (выше 200 мм вод. ст.), что свидетельствует о пресинуоидальном блоке. Рентгенография пищевода, эзофагоскопия выявляют варикозно расширенные вены. При спленопортографии определяются расширенные и извитые селезеночная и портальная вены, деформация и сужение мелких (III и IV порядка) внутripеченочных ветвей воротной вены, развитые коллатерали. При лапароскопии печень темно-коричневого цвета; капсула ее плотная, утолщенная и фибрированная. Биопсия печени выявляет фиброз трактов при сохранении дольковой архитектоники печени. Определяются так же облитерация мелких и расширение более крупных внутripеченочных портальных ветвей, пристеночные и окклюзионные венозные тромбы различной давности.

Спленомегалия является одним из симптомов тромбоза воротной вены (пилетромбоза), который обычно возникает как осложнение других заболеваний (цирроз или рак печени, опухоль поджелудочной железы, спаечная болезнь, травмы живота, тяжелые энтероколиты, осложненный аппендицит, полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия). Описаны и идиопатические тромбозы, которые примерно в 2 раза чаще встречаются у мужчин [21]. Преобладающий возраст больных 30-50 лет [21]. Выделяют три варианта тромбоза: радикулярный (с вовлечением мезентериальных ветвей воротной и селезеночной вен), тункулярный (в стволе v. Portae) и терминальный (в начале внутripеченочных разветвлений).

Острый пилетромбоз начинается внезапно: возникают боли в животе, тошнота, рвота (часто - с кровью), возможен коллапс. При вовлечении селезеночной вены отмечаются боли в левом подреберье и острое увеличение селезенки. Печень обычно не увеличена. В брюшной полости

накапливается асцитическая жидкость, чаще – геморрагическая. Наиболее достоверна диагностика при проведении портографии.

Хронический пилетромбоз характеризуется более медленно развивающейся симптоматикой. Отмечаются ноющие боли в подреберьях и эпигастрии. У большинства больных увеличивается селезенка. При длительном существовании тромбофлебитической спленомегалии возникает гиперспленизм. Если тромбоз не развился на фоне цирроза печени, то увеличение печени наблюдается редко.

Почти у всех больных выявляется варикозное расширение вен пищевода. В развернутой стадии возникают осложнения: асцит, повторные кровотечения (пищеводно-желудочные, геморроидальные). Обычно после кровотечения увеличенная селезенка уменьшается в размере.

С целью диагностики проводятся спленопортография и спленотометрия. При лапароскопии в случае идиопатического тромбоза видны неизменная печень, хорошо развитые коллатерали, увеличенная селезенка.

Изолированная спленомегалия возникает при тромбозе или стенозе селезеночной вены. Стеноз может быть врожденным или приобретенным (при давлении увеличенных лимфоузлов, опухолей, при рубцовых сращениях). Селезенка значительно увеличена. Выражены коллатерали (не только в зоне пищевода и желудка, но и в ректальной, и в околопупочной областях). Печень не увеличена. В диагностике решающее значение имеет спленопортография.

Увеличение селезенки при гипертермии или повторных повышениях температуры. В первую очередь необходимо исключить гемобластоз. При исключении гемобластоза проводится обследование в плане инфекционного генеза спленомегалии (сепсис, инфекционный мононуклеоз и другие инфекционные заболевания, паразитарные инвазии, туберкулез и т.д.)

Сепсис (от греч. sepsis – гниение), тяжёлое инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое попаданием в кровь и ткани гноеродных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности – токсинов. Возбудители: чаще стрептококки и стафилококки, реже – пневмококки, кишечная палочка и др. Обычно сепсис развивается как осложнение раневого или воспалительного процесса. Источником общей инфекции могут быть нагноение в ране или осложнённое течение местных гнойных заболеваний (фурункул, карбункул, флегмона) - т.н. хирургический сепсис; осложнения после родов или аборта, когда «входными воротами» инфекции является слизистая оболочка

матки, - акушерско-гинекологический сепсис; гнойные процессы или повреждения органов мочеполовой системы, застой и инфицирование мочи – уросепсис и т.д. При сепсисе селезенка увеличена умеренно, в основном это увеличение определяется по УЗИ. У трети пациентов селезенка пальпируется в левом подреберье или на 2 – 3 см ниже реберной дуги [21], всегда - мягкой консистенции. Спленомегалия при инфекционном эндокардите и сепсисе связана преимущественно с гиперплазией селезеночной ткани (септический мезенхимальный спленит) [21]. При эффективном лечении селезенка уменьшается и перестает пальпироваться. Наличие стойко увеличенной селезенки обычно указывает на малоэффективное лечение. На секции селезенка, как правило, увеличена, дряблая, с поверхности разреза ее соскабливалась пульпа (т.н. «септическая селезенка»).

Инфекционный мононуклеоз наблюдается преимущественно у детей и лиц молодого возраста. Температура длится 1-4 недели, характерна лимфаденопатия. Часто развивается тонзиллит с катаральными или язвенно-некротическими изменениями и образованием фибриновых пленок на поверхности миндалин. Увеличение печени и селезенки выявляется с 3-5-го дня и держится до 3-4 недель. Иногда отмечается значительное увеличение селезенки при слабо выраженных других проявлениях болезни. Селезенка имеет гладкую поверхность, эластическую консистенцию, отличается рыхлостью, поэтому противопоказаны грубые приемы исследования, резкие движения или травмы во избежание разрыва селезенки, хотя иногда он может быть и спонтанным. У части больных развивается желтуха. В крови преобладают мононуклеары (измененные лимфоциты), имеющие широкую цитоплазму с несколько фиолетовым оттенком, с перинуклеарным просветлением. Форма клеток различная - от круглой до неправильной, свойственной моноцитам. Ядра так же одни круглые, другие полиморфные, моноцитоподобные. Структура ядер лишена грубой глыбчатости, свойственной зрелым лимфоцитам и моноцитам, приближается к гомогенной. И.А. Кассирский называл эти мононуклеары «виоцитами», подчеркивая вирусную причину их необычной формы [11].

Абсцесс селезенки – редкое заболевание. Наиболее частые причины его возникновения – инфекция селезенки и ее травмы, переход инфекции с соседних с ней органов, наличие гнойно-воспалительных заболеваний других органов (остеомиелит, эмпиема плевры, туберкулез и др.). Больных беспокоят боли в левом подреберье, которые усиливаются при физической нагрузке. Наблюдаются лихорадка и выраженные симптомы интоксикации. При пальпации живота обнаруживают увеличенную и резко

болезненную селезенку. Однако такие проявления характерны для различных заболеваний органов грудной и брюшной полостей. Определяющими методами диагностики абсцесса селезенки являются ультрасонография, компьютерная томография и ангиография селезенки. При ультрасонографическом исследовании выявляют полостное образование в селезенке с плохо очерченными или четкими контурами различной формы. При компьютерной томографии абсцессы имеют вид мягкотканых объемных патологических очагов с низкой плотностью. Ангиографические данные указывают на обеднение сосудистого рисунка в зоне абсцесса, его смещение и деформацию. Показана спленэктомия.

Туберкулез селезенки. Чаще селезенка вовлекается в процесс при общем милиарном туберкулезе. Изолированный туберкулез селезенки нередко протекает со скудной клинической симптоматикой. Наиболее часто отмечаются спленомегалия различной степени выраженности, асцит, субфебрильная температура тела. В крови обнаруживают лейкопению (иногда лейкоцитоз), лимфоцитопению, в некоторых случаях - нейтропению, тромбоцитопению, анемию. Иногда развивается панцитопения. При рентгенологическом исследовании брюшной полости могут быть выявлены петрифицированные очаги в области селезенки. Диагноз туберкулеза селезенки затруднен, если отсутствуют признаки свежего или ранее имевшегося туберкулеза других органов. Однако достоверным критерием является лишь обнаружение микобактерий туберкулеза в мазке или высеивание их из пунктата. При подозрении на туберкулез селезенки даже при отсутствии надежных доказательств проводят специфическую туберкулостатическую терапию *ex juvantibus*.

Выраженная спленомегалия наблюдается при хронической малярии. Селезенка при ней может достигать огромных размеров, спускаясь в малый таз, и отличается большой плотностью. Обычно отмечается выраженное похудание (малярийная кахексия), тяжелая анемия с базофильной зернистостью в эритроцитах. Диагностика – выявление малярийных плазмодиев в крови. Спленомегалия типична для висцерального лейшманиоза.

Редко могут встречаться кисты селезенки различной этиологии.

Спленомегалия и острые боли в левом подреберье. Инфаркт селезенки может возникнуть при уже имеющейся спленомегалии, как это бывает при гемобластозах и наследственной гемолитической анемии. Эти нозологии несложно установить на основании исследования крови. Разрыв селезенки обычно происходит при травме, но иногда

наступает и при инфекционных заболеваниях, гематологической патологии, болезнях накопления, злокачественных опухолях. Он может сопровождаться кровотечением малой интенсивности и массивным. Разрыв селезенки с массивной кровопотерей сопровождается головокружением, обморочным состоянием при перемене положения тела, рвотой; характерны выраженная тахикардия, гипотония, одышка; болезненность распространена по всему животу; могут иметься явления шока.

Спленомегалия при диффузных болезнях соединительной ткани наблюдается нередко. Но диагностическое значение этого симптома невелико. При системной красной волчанке у части больных может быть умеренная спленомегалия. Селезенка при этом плотноватая, безболезненная. При биопсии селезенки выявляют один из морфологических диагностических критериев системной красной волчанки – «симптом луковичной шелухи», то есть, селезеночный васкулит с периваскулярной реакцией в виде кольцевого многослойного фиброза [16, 21].

Синдром Фелти чаще наблюдается у женщин в возрасте старше 50 лет и развивается у больных серопозитивным ревматоидным артритом в среднем через 10 лет от начала заболевания [16]. Отмечаются выраженные системные проявления: подкожные узелки, лихорадка, похудание, генерализованная лимфаденопатия, увеличение печени, миокардит, полисерозит. Возможен «сухой синдром» Шегрена. Увеличение селезенки различной степени. Возникает повышенная склонность к инфекциям. В анализе крови обнаруживаются выраженная лейкопения, нейтропения. Выявляются высокие титры ревматоидного фактора, гипергаммаглобулинемия, циркулирующие иммунные комплексы. Находят типичные для ревматоидного артрита изменения суставов кистей.

Саркоидоз встречается преимущественно у молодых женщин. Возможность возникновения саркоидоза нужно предполагать в случаях появления узловой эритемы и двусторонней прикорневой лимфаденопатии (при отрицательной туберкулиновой пробе). Умеренное увеличение селезенки бывает довольно часто, спленомегалия (с увеличением «до пупка») отмечается примерно у 10% больных саркоидозом [2]. Одновременно наблюдается увеличение печени.

У худощавых людей, длительно получавших трансфузии эритроцитсодержащих сред, вследствие повышенного кровенаполнения иногда селезенка увеличивается и отчетливо пальпируется в левом подреберье. В этом случае она мягкой консистенции, при пальпации очевидно ее «уменьшение», т.к. кровь выходит в сосу-

дистое русло. У трансфузионнозависимых больных селезенка увеличивается вследствие гемосидероза.

Таким образом, увеличение селезенки довольно широко встречается в клинической практике. Причинами спленомегалии могут быть как распространенные заболевания, диагностика которых не представляет трудности, так и редкие заболевания и синдромы, требующие специфических и не всегда доступных в рутинной клинической практике методов исследования. Тщательный сбор анамнеза, подробный физикальный осмотр пациента, проведение необходимого объема лабораторных и инструментальных исследований в большинстве случаев помогают врачу разобраться в нозологии проявлением которой является спленомегалия. В случае если установить причину значительного увеличения селезенки не удастся, будет показана спленэктомия с ее последующим гистологическим исследованием. Пункция селезенки сопряжена с высоким риском развития кровотечений.

Литература

1. Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Джулакян У.Л., Данишян К.И., Ковригина А.М. и др. Опыт изучения лимфомы красной пульпы селезенки. // Терапевтический архив. 2016. С. 53 – 60.
2. Баранова О.П., Визель А.А., Илькович М.М. Саркоидоз. // Клинические рекомендации. Пульмонология / Под ред. акад. А.Г.Чучалина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 160-170.
3. Бурунчанова И.А. Редкий случай болезни Леттерера-Сиве.// Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2017. № 3. С. 79–85.
4. Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней. М.: Медицина, 1987. 590 с.
5. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. Издание второе, переработанное и дополненное. М.: Медицина, 2007. 1119 с.
6. Воробьев А.И., Кременецкая А.М., Харaziшвили Д.В. Опухоли лимфатической системы. // Гематология и трансфузиология. 2000. № 9. С. 3 - 14.
7. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. 3-е изд., перераб., доп. М.: Ньюдиамед, 2003. Т.2. 277 с.
8. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. 3-е изд., перераб., доп. М.: Ньюдиамед, 2005. Т.3. 409 с.
9. Гриншпун Л.Д., Пивник А.В. Гериатрическая гематология. М.: Медиум, 2012. Т. 2. 719 с.
10. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 480 с.

11. Кассирский И.А. Алексеев Г.А. Клиническая гематология. 4-е изд., перераб. и доп. М., 1970. 720 с.
12. Клинические рекомендации по диагностике и терапии рН-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). / Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М., Зарицкий А.Ю., Афанасьев Б.В. и др. // Гематология и трансфузиология. 2014. Т. 59. № 4. С. 31 - 56.
13. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. / Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А., Челышева Е.Ю., Ломаица Е.Г. и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2017. Т. 10. № 3. С. 294 – 316.
14. Ландышев Ю.С., Филиппова И.С., Войцеховский В.В., Есенин В.В., Скрипкина Н.С. и др. Эпидемиологические исследования хронического лимфолейкоза в Амурской области. // Дальневосточный медицинский журнал. 2006. № 4. С. 51 – 54.
15. Мамаев Н.Н., Рябов С.И. Гематология. 2-е изд., перераб., доп. СПб.: СпецЛит, 2011. 615 с.
16. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с.
17. Облавацкий Д.В. Клиническое наблюдение первичного системного амилоидоза с необычным дебютом заболевания. // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2017. № 3. с. 72 – 78.
18. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолиферативных заболеваний / под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М. 2016. 419 с.
19. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2015. 776 с.
20. Савченко В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови. М. Практика, 2012. 1052 с.
21. Федосеев Г.Б., Игнатов Ю.Д. Синдромная диагностика и базисная фармакотерапия заболеваний внутренних органов. СПб.: Нордмедиздат, 2004. Т. 2. 728 с.
22. Яковенко А.В., Яковенко Э.П. Цирроз печени: вопросы терапии // Consilium medicum. 2006. Т. 8. № 7. С. 13 – 17.
23. Bennet J. M., Aufer A., Dighiero G. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis. // Cancer. 1981. N 48. P. 198–206.
24. Charrow J. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation and monitoring. // Esplin J.A., Gribble T.J., Kaplan P., Kolodny E.N., Pastores G.M., Scott G.R., Wappner R.S., Weinreb N.J., Wisch J.S. // Arch intern Med. 1998. №158. P. 754-60.
25. Charrow J. // The Gaucher registry; demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. // Andersson H.C., Kaplan P., Kolodny E.N., Mistry P., Pastores G., Rosenbloom B.E., Scott C.R., Wappner R.S., Weinreb N.J., Zimran A. // Arch intern Med. 2000. № 160. P. 2835-2843.
26. Elstein D. Recommendation for diagnosis, evaluation and monitoring of patients with Gaucher disease. // Abrahamov A., Hadas-Halpern I., Zimran A. // Arch intern Med. 1999. 159. P.1254-1254.
27. Rai K.R., Savitsky A., Crenkite E.P. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia // Blood. 1975. Vol. 46. P. 219–234.
28. Weinred N.J. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. // Charrow J., Andersson H.C., Kaplan P., Kolodny E.N., Mistry P., Pastores G., Rosenbloom B.E., Scott C.R., Wappner R.S., Zimran A. // Am j Med. 2002. 113. P. 112-119.

Статья поступила в редакцию 17.03.2019

Координаты для связи

Войцеховский Валерий Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: voitsehovskij@yandex.ru.

Гоборов Николай Дмитриевич, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: AmurSMA@AmurSMA.su, science.dep@AmurSMA.su