

<https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-1-15-26>

Лучевая семиотика поражений костно-суставной системы при болезни Гоше I типа: современный взгляд

Соловьева А.А.*, Лукина К.А., Яцык Г.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России
Новый Зыковский пр., 4, Москва, 125167, Российская Федерация

Резюме

Болезнь Гоше (БГ) – это аутосомно-рецессивная лизосомная болезнь накопления, вызванная дефицитом фермента глюкоцереброзидазы, который участвует в деградации гликофинголипидов. Поражение костно-суставной системы является одним из основных проявлений заболевания и встречается у 70–100% пациентов. Однако редкость БГ, неспецифические и гетерогенные клинические проявления, сходная с рядом других заболеваний лучевая семиотика могут затруднять дифференциальную диагностику.

Цель исследования: представить лучевую семиотику поражений костно-суставной системы при БГ I типа. Определить роль МРТ в диагностике и оценке степени тяжести поражения костно-суставной системы у пациентов с БГ I типа.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы данные рентгенограмм и МР-томограмм бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов 86 пациентов с диагнозом БГ I типа. Исследования были выполнены до начала специфической терапии. Оценивалось специфическое вовлечение костного мозга в патологический процесс. Определялись изменения костей и суставов, параартикулярных структур и мягких тканей.

Результаты. Показан спектр изменений костно-суставной системы у пациентов с БГ I типа. Выявлено, что при БГ поражение костей может носить обратимый и необратимый характер. МРТ является чувствительным методом диагностики обратимых изменений костной системы при БГ.

Заключение. Лучевая семиотика поражений костно-суставной системы у пациентов с БГ I типа достаточно типичная и вместе с тем крайне вариабельная. МРТ является «золотым стандартом» современной диагностики поражения костей при БГ.

Ключевые слова: болезнь Гоше; поражение костно-суставной системы; лучевая семиотика; МРТ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Соловьева А.А., Лукина К.А., Яцык Г.А. Лучевая семиотика поражений костно-суставной системы при болезни Гоше I типа: современный взгляд. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019; 100(1): 15–26. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-1-15-26>

Статья поступила 24.01.2018 После доработки 20.08.2018 Принята к печати 05.09.2018

Radiation Semiotics of Osteoarticular Involvement in Gaucher Disease Type I: a Modern View

Anastasia A. Soloveva*, Kira A. Lukina, Galina A. Yatsyk

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation
Noviy Zыkovskiy lane, 4, Moscow, 125167, Russian Federation

Abstract

Gaucher disease (GD) is an autosomal recessive lysosomal storage disease caused by a deficiency of the enzyme glucocerebrosidase that is involved in glycosphingolipid degradation. The involvement of the osteoarticular system is one of the main manifestations of the disease and occurs in 70–100% of patients. However, the rarity of GD, nonspecific and heterogeneous clinical manifestations, and radiation semiotics similar to that of a number of other diseases may make differential diagnosis difficult.

Objective: to present the radiation semiotics of involvement of the osteoarticular system in GD type I. To determine the role of MRI in diagnosing and estimating the severity of osteoarticular involvement in patients with GD type I.

Material and methods. The data of X-ray and magnetic resonance images of the femurs along with the hip and knee joints were retrospectively analyzed in 86 patients diagnosed with GD type I. Studies were performed prior to specific therapy. The specific involvement of bone marrow in the pathological process was evaluated. Changes in the bones and joints, paraarticular structures, and soft tissues were determined.

Results. The patients with GD type I were shown to have a spectrum of osteoarticular changes. It was ascertained that bone involvement in GD might be reversible and irreversible. MRI is a sensitive technique for diagnosing reversible changes in the osseous system in GD.

Conclusion. The radiation semiotics of osteoarticular involvement in patients with GD type I is quite typical, and at the same time extremely variable. MRI is the gold standard method for the current diagnosis of osseous involvement in GD.

Keywords: Gaucher disease; bone involvement; radiological manifestations; MRI

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: The study had no sponsorship.

For citation: Soloveva A.A., Lukina K.A., Yatsyk G.A. Radiation Semiotics of Osteoarticular Involvement in Gaucher Disease Type I: a Modern View. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2019; 100(1): 15–26. (in Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-1-15-26>

Received 24.01.2018 Revised 20.08.2018 Accepted 05.09.2018

Введение

Болезнь Гоше (БГ) — наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности кислой β-глюкозидазы (глюкоцереброзидазы, ГЦБ) — лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма [1, 2]. Заболевание встречается с частотой от 1:40 000 до 1:60 000 у представителей всех этнических групп; в популяции евреев-ашкенази частота заболевания достигает 1:450-1:1000 [3].

БГ впервые была описана в 1882 г. французским врачом Philippe С.Е. Gaucher, который выделил патогномичные для данного заболевания клетки — макрофаги, накапливающие липиды, позднее названные клетками Гоше. В 1901 г. БГ квалифицировали как лизосомную болезнь накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования. В 1965 г. было установлено, что причина заболевания во врожденном дефиците ГЦБ — лизосомного фермента, участвующего в расщеплении глико-

финголипидов мембран разрушающихся клеток, в частности глюкоцереброзида.

БГ наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. Присутствие двух мутантных аллелей гена ГЦБ ассоциировано со снижением (или отсутствием) каталитической активности ГЦБ, что приводит к накоплению в цитоплазме клеток неутилизованных липидов [4].

ГЦБ содержится во всех клетках организма, однако дефицит этого фермента имеет наибольшее значение для антигенперерабатывающих макрофагов, поскольку важная функция этих клеток — «мусорщиков» состоит в деградации клеток крови (лейкоцитов, эритроцитов), закончивших свой жизненный цикл. Отсутствие ГЦБ или низкая активность фермента приводят к накоплению в лизосомах макрофагов неутилизованных липидов и образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше).

Накопление в цитоплазме макрофагов нерасщепленных продуктов метаболизма сопровождается продукцией этими клетками провоспалительных цитокинов, аутокринной стимуляцией моноцито-

поза (продукция моноцитов – клеток-предшественников макрофагов – в костном мозге) и увеличением абсолютного количества макрофагов в местах их «физиологического дома» (селезенка, печень, костный мозг, легкие), что проявляется гепато- и спленомегалией, инфильтрацией макрофагами костного мозга, легких и других органов [5].

Патогенез многообразных клинических проявлений БГ прежде связывали с накоплением в органах и тканях, перегруженных липидами макрофагов, механическим замещением и нарушением нормальной структуры тканей клетками Гоше. Согласно современной концепции, в основе заболевания лежит не столько механическое накопление «переполненных продуктами деградации» макрофагов в органах и тканях, сколько активация и сложные расстройства многочисленных функций этих клеток, в том числе нарушение регуляции кроветворения и метаболизма костной ткани, что, предположительно, лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костной системы [6].

Выделяют 3 типа БГ в зависимости от наличия и особенностей вовлечения ЦНС:

- тип I – без неврологических проявлений; наблюдается у 94% больных;
- тип II (острый нейропатический) – характеризуется прогрессирующим течением, тяжелым поражением ЦНС, приводящим к летальному исходу в возрасте около 2 лет;
- тип III (хронический нейропатический) – неврологические осложнения могут проявляться как в раннем, так и в подростковом возрасте.

БГ I типа – наиболее частый клинический вариант заболевания, встречается как у детей, так и взрослых. Средний возраст больных в момент манифестации заболевания варьирует от 30 до 40 лет. Трудности в раннем выявлении заболевания обусловлены вариабельностью клинических проявлений болезни на ранних стадиях заболевания, а также их малой специфичностью. Основные симптомы БГ включают: спленомегалию, гепатомегалию, цитопению, поражение костно-суставной системы. Поражение костной системы при БГ I типа встречается в 70–100% случаев. Преимущественно поражаются длинные трубчатые кости и позвоночник. При этом отмечается исключительная гетерогенность характера и степени выраженности изменений костно-суставной системы, причина которой до настоящего времени остается неясной [7]. Помимо этого, трудности вызывает как первичная, так и дифференциальная диагностика БГ с рядом других гематологических, онкологических и соматических заболеваний. Связано это с неспецифическими клиническими проявлениями и сходной лучевой семиотикой этих заболеваний.

Основой современной диагностики БГ является биохимический анализ активности ГЦБ в лейкоцитах крови. Диагноз подтверждают лабораторно

при снижении активности фермента менее 30% от нормального значения. Степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течения заболевания [3]. Современное лечение БГ заключается в назначении пожизненной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) рекомбинантной ГЦБ [6]. Таким образом, очевидна необходимость полноценного клиничко-лабораторного обследования таких больных, а также использование комплекса методов лучевой диагностики для оценки степени тяжести поражения костно-суставной системы.

Цель работы

Представить лучевую семиотику поражений костно-суставной системы при БГ I типа. Определить роль МРТ в диагностике и оценке степени тяжести поражения костно-суставной системы у пациентов с БГ I типа.

Материал и методы

В настоящей работе приводится анализ данных лучевых исследований, проведенных пациентам с БГ I типа, которые находились на лечении в отделении орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. В исследование включены 86 больных, которые были обследованы в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ до начала специфической терапии. Медиана возраста установления диагноза 27 лет (от 23 до 30 лет). У всех пациентов диагноз был подтвержден ферментной диагностикой.

Комплексное лучевое обследование пациента с лабораторно подтвержденной БГ I типа начинали с проведения классической рентгенографии. Выполняли рентгенографию бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов в прямой проекции. Исследования проводились на рентгенодиагностических системах Prestige SI и Proteus XR/a фирмы General Electric.

Вторым этапом выполняли МРТ бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов согласно разработанному и введенному в практику протоколу:

- плоскость сканирования – корональная;
- толщина сканируемого слоя – 4 мм;
- импульсные последовательности: T1SE, T2SE, STIR.

Исследования проводились на двух магнитно-резонансных томографах: Signa Profile фирмы General Electric с индукцией магнитного поля 0,23Т с использованием катушек Body Flex Coil (M и L), Ingenia фирмы Philips с индукцией магнитного поля 1,5Т с использованием катушек dStream Anterior, dStream Posterior.

Результаты

Рентгенография

Традиционная рентгенография использовалась для первичной оценки структурных изменений костей, что позволило установить характерные гру-

бы патологические изменения костно-суставной системы при БГ.

Деформация костей по типу колб Эрленмейера

Представляет собой заметное расширение костномозгового канала дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей с истончением коркового слоя изнутри вследствие нарушения ремоделирования костной ткани (рис. 1). Данный феномен носит необратимый характер, однако не имеет клинического и прогностического значения. Деформация костей по типу колб Эрленмейера выявлена у 97% пациентов.

Неоднородность костной структуры

Структура костей при БГ в различной степени выраженности разрежена за счет проявления остеопении и общего остеопороза. Внутренние контуры кортикального слоя становились слегка смазанными, наружные оставались гладкими. Главным образом, в губчатых концах длинных костей выявлялись небольшие очаговые округлые и овальные ограниченные просветления, окруженные реактивными уплотнениями – склеротическими участками, в результате чего кость приобретала широкопетлистую или пятнисто-поротическую структуру. Иногда данные очаги остеолитического слиялись в более крупные дефекты, отделенные друг от друга перекладинами, косо и поперечно пересекающими кость, и рисунок становился крупноячеистым (рис. 2). Вышеописанные изменения встречались у 78% больных.

Асептические некрозы головок бедренных костей

Довольно часто структурные изменения определялись в головке и шейке бедренной кости. В тяжелых случаях деструктивные явления были настолько резко выражены, что головка разрушалась (29%). В результате отмечалась ее грибовидная де-

формация с укорочением шейки бедренной кости, которая сопровождалась вторичным остеоартрозом тазобедренного сустава (рис. 3).

Патологические переломы

Вследствие истончения кортикального слоя больших трубчатых костей течение БГ иногда осложнялось патологическим переломом (8%), которому чаще всего подвергались проксимальные отделы бедренной кости (рис. 4).

Представлена сводная таблица, отражающая выявленные изменения при анализе рентгенограмм 86 пациентов (табл. 1).



Рис. 1. Рентгенограмма бедренных костей в прямой проекции. Булавовидная деформация дистальных метадиафизов бедренных костей с расширением костномозговых каналов по типу колб Эрленмейера

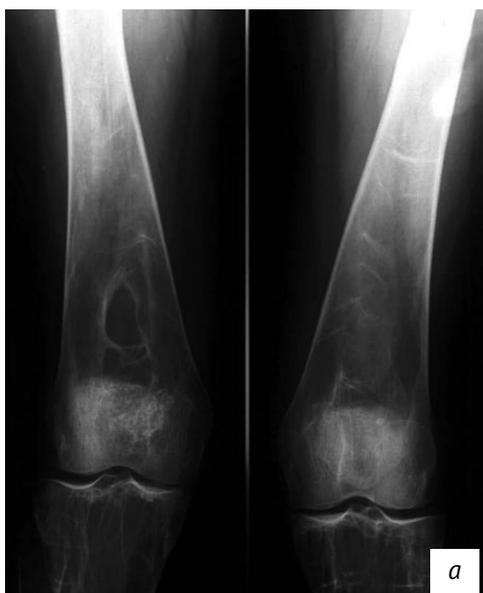


Рис. 2. Рентгенограммы бедренных костей в прямых проекциях. Костная структура дистальных отделов бедренных костей очагово разрежена с чередованием склеротического компонента. Деформирована по крупноячеистому (а) и пятнисто-поротическому (б) типам





Рис. 3. Рентгенограмма тазобедренных суставов в прямой проекции. Асептический некроз головки правой бедренной кости в стадии исхода. Вторичный остеоартроз правого тазобедренного сустава

Магнитно-резонансная томография

МРТ, наряду с выявлением вышеперечисленных изменений, дает возможность оценить состояние костного мозга у взрослых пациентов с болезнью Гоше.

Инфильтрация костного мозга клетками Гоше

Замещение желтого костного мозга обусловлено инфильтрацией клетками Гоше, которые вытесняют нормальные клетки. Процесс начинается с отделов скелета, изначально служащих депо красного костного мозга (позвоночник, кости таза), а уже потом распространяется на конечности в дистальном направлении.

Инфильтрация могла носить как очаговый, так и диффузный характер и на МРТ проявлялась изменением интенсивности сигнала с яркого «жирового» на гипоинтенсивный в T1- и T2-взвешенных изображениях (ВИ) (рис. 5). Встречалась у 93% первичных пациентов, включенных в настоящее исследование. Степень распространенности, выраженности и характер инфильтрации костного мозга значительно варьировали.

Важно отметить, что МРТ позволяет проводить динамический контроль за состоянием костного мозга у пациентов старше 25 лет. На фоне проводимой ЗФТ структура вещества костного мозга восстанавливается; происходит увеличение процентного содержания жира, что подтверждается повышением интенсивности МР-сигнала от костного мозга.



Рис. 4. Рентгенограмма проксимального отдела правой бедренной кости в прямой проекции. Патологический подвертельный перелом бедренной кости с поперечным смещением и частичным вклиниванием отломков. Проксимальный отдел диафиза бедренной кости деформирован за счет расширения костномозгового канала. Кортикальный слой истончен. Структура кости разрежена по крупноячеистому типу

Трабекулярный отек, медуллярный и кортико-медуллярный остеонекроз как проявления ишемии костного мозга

Согласно современным концепциям патогенеза БГ, механическое замещение нормальной структуры тканей клетками Гоше приводит к развитию ишемии и, как следствие, отека костного мозга (обратимая фаза), что клинически может проявляться костными кризами. На МРТ отек костного мозга визуализировался в 29% случаев, характеризовался промежуточной интенсивностью сигнала в T1-ВИ и гиперинтенсивным сигналом в T2-ВИ, STIR (рис. 6).

Необратимые ишемические изменения костного мозга в области эпифиза кости называют асептическим или кортико-медуллярным остеонекрозом, а в области диафиза — костным инфарктом, или медуллярным остеонекрозом.

МР-признаки остеонекроза варьировали в зависимости от стадии патологического процесса, встречались у 57% больных. Для необратимой

Таблица 1. Изменения костей по данным рентгенографии (n=86)

№	Вид изменений	Количество пациентов (%)
1	Деформация по типу колб Эрленмейера	83 (97%)
2	Неоднородность костной структуры	67 (78%)
3	Асептический некроз головок бедренных костей	25 (29%)
4	Патологические переломы	7 (8%)

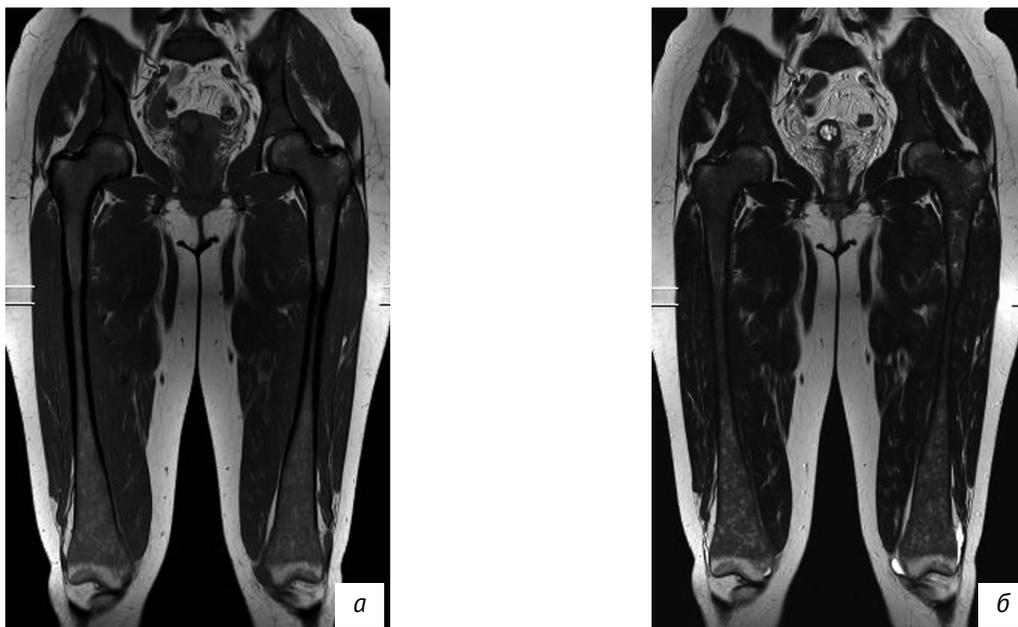


Рис. 5. МРТ бедренных костей в коронарной проекции (а – T1-ВИ, б – T2-ВИ). Выраженная инфильтрация костного мозга бедренных костей и костей таза. Гомогенный тип

фазы специфична картина поражения, к которой были отнесены хорошо видимые в T1 и в T2-ВИ гипоинтенсивные линии, своей конфигурацией напоминающие географическую карту. Чаще всего при БГ поражаются головки бедренных костей, дистальные отделы бедренных и проксимальные отделы большеберцовых костей (рис. 7, 8). Кортико-медуллярный остеонекроз выявлен у 29% пациентов, медуллярный – у 28%.

Выпот в полость сустава обычно отмечался в случаях, когда некрозу подвергались эпифизы костей, образующих сустав. При этом кортикальный слой, покрывающий некротический участок костного мозга, истончался с развитием вдавленного субхондрального перелома. В дальнейшем происходило полное отделение секвестра от эпифиза кости линией высокой интенсивности на T2-ВИ и низкой на T1-ВИ, что соответствовало стадии фрагментации (рис. 9). Стадия исхода кортико-медуллярного остеонекроза характеризовалась преобладанием деформирующих изменений с формированием вторичного остеоартроза (рис. 10).

Остеосклероз

Остеонекроз приводит к гибели не только костных элементов, но и клеток костного мозга, включая большое количество клеток Гоше. Повреждение этих клеток сопровождается выбросом свободных жирных кислот, которые наряду со сфингозином входят в состав молекулы церамида. Свободные жирные кислоты соединяются с ионами кальция, образуя кальциевое мыло. В человеческом организме не существует ферментов, способных растворить данное соединение, поэтому оно существует в кости на протяжении всей жизни. На МР-томограммах постинфарктный остеосклероз

проявлялся в виде гипоинтенсивных участков во всех импульсных последовательностях у 13% пациентов (рис. 11).

Остеолизис и гошерома

Участки истончения костной ткани, предположительно, развиваются вследствие нарушения баланса между процессами разрушения и образования костной ткани: остеокласты быстрее разрушают губчатое и кортикальное вещество кости, чем остеобласты могут его восстановить, в результате чего происходит «рассасывание» кости. Очаг деструкции кости, похожий на аневризматическую костную кисту, представляет собой скопление клеток Гоше или крови (так называемая внутрикостная гошерома). На МРТ визуализировался участок овальной вытянутой формы и был четко

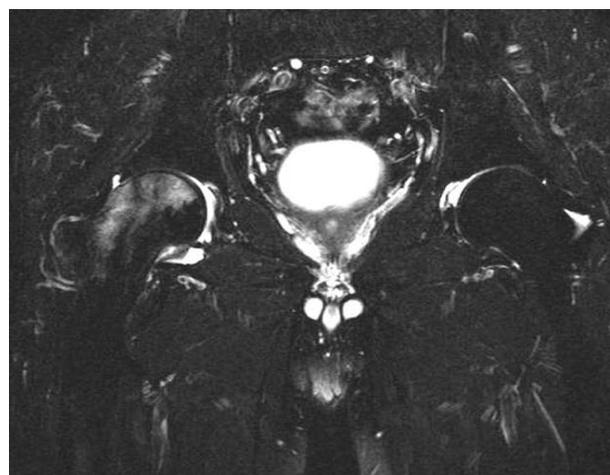


Рис. 6. МРТ тазобедренных суставов в коронарной проекции (STIR). Отек костного мозга головки и шейки правой бедренной кости

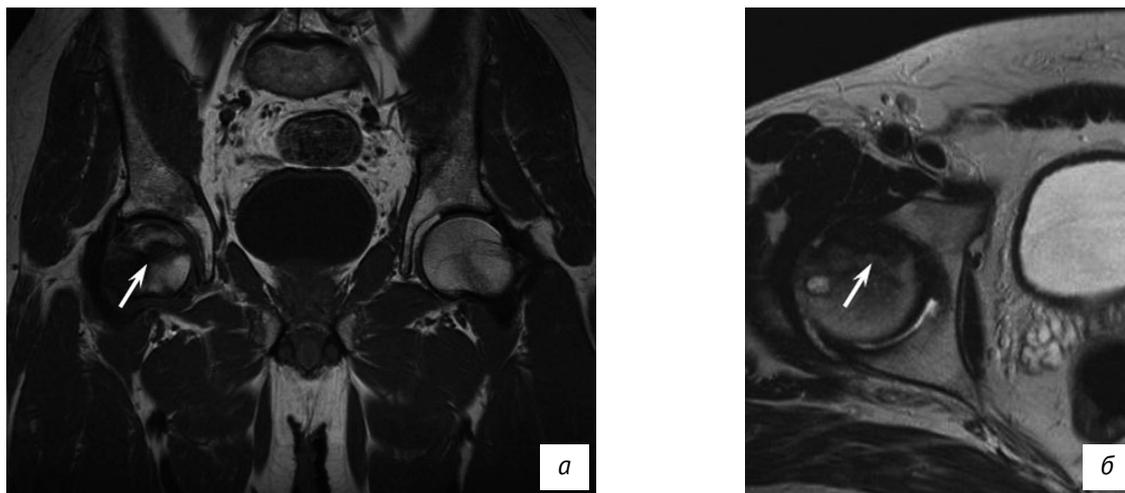


Рис. 7. МРТ тазобедренных суставов в корональной (а – T1-ВИ) и аксиальной (б – T2-ВИ) проекциях. Кортико-медуллярный остеонекроз в головке правой бедренной кости. Секвестрация некротического участка

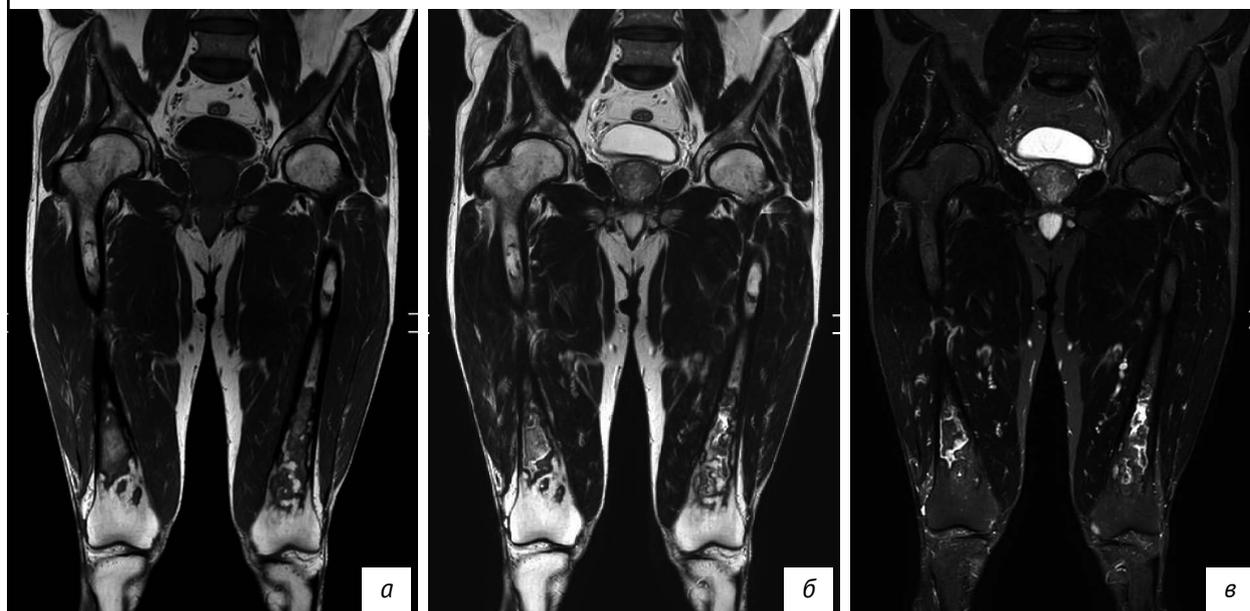


Рис. 8. МРТ бедренных костей в корональной проекции (а – T1-ВИ, б – T2-ВИ, в – STIR). Медуллярный остеонекроз в диафизах бедренных костей

отграничен от окружающей костной ткани низкоинтенсивной полоской эндостальной оссификации в 6% случаев. Структура полостей была однородной или ячеисто-трабекулярной с наличием содержимого жидкостного или геморрагического характера (рис. 12).

Необходимо подчеркнуть, что описываемые структурные изменения костей встречались как изолированно, так и в различных сочетаниях. В соответствии с анализом МР-томограмм включенных в исследование пациентов по специализированному формализованному протоколу были получены следующие статистические данные.

1. Обратимые изменения выявлены у 80 пациентов (табл. 2). Сочетание инфильтрации костного мозга с трабекулярным отеком обнаружено в 29% случаев.

2. Необратимые изменения выявлены у 86 пациентов (табл. 3).

На основании данных МРТ больные были разделены на 4 группы в зависимости от степени тяжести поражения костно-суставной системы (критерии степени тяжести поражения костей разработаны ранее [7]; будут рассмотрены в обсуждении):

1. легкое поражение костей – 25 пациентов (29%);
2. умеренно тяжелое – 24 пациента (28%);
3. тяжелое поражение костей – 34 пациента (40%);
4. сверхтяжелое поражение костей – 3 пациента (3%).

Обсуждение

Полученные нами данные демонстрируют исключительное многообразие лучевой семиотики поражения костной системы при БГ I типа. Поражение костно-суставной системы является типичным проявлением БГ и варьирует от бессимптом-

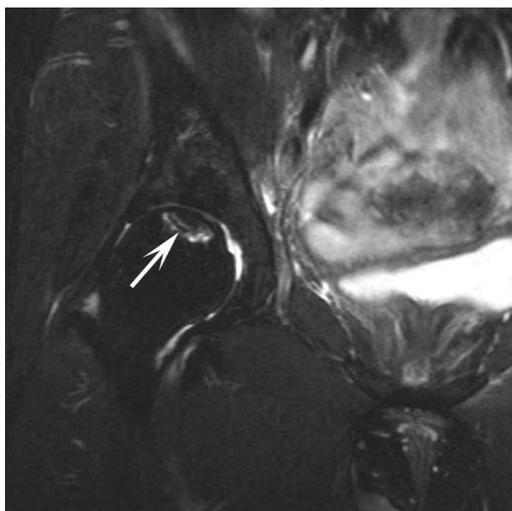


Рис. 9. МРТ правого тазобедренного сустава в корональной проекции (STIR). Субхондрально расположенный некротический фрагмент в головке бедренной кости

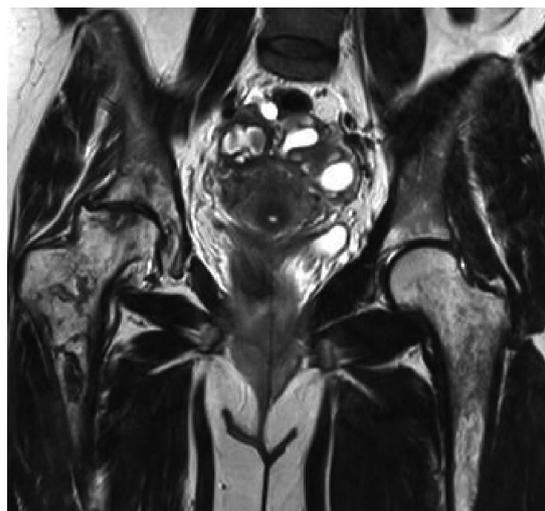


Рис. 10. МРТ тазобедренных суставов в корональной проекции (T2-ВИ). Асептический некроз головки правой бедренной кости в стадии исхода; вторичный остеоартроз правого тазобедренного сустава

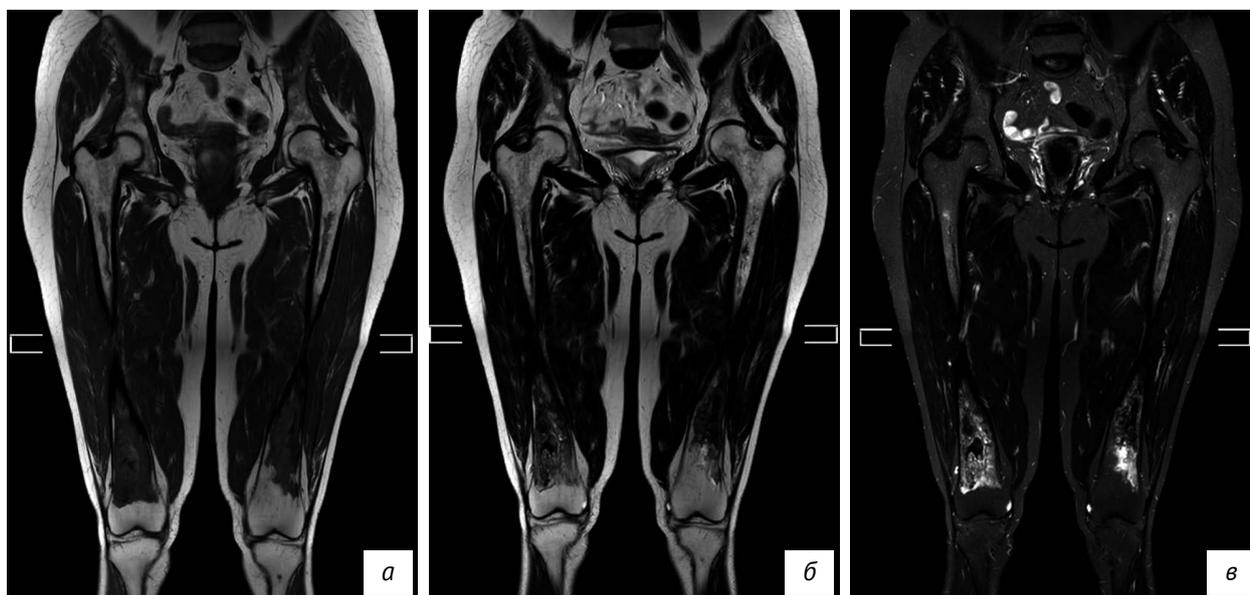


Рис. 11. МРТ бедренных костей в корональной проекции (а – T1-ВИ, б – T2-ВИ, в – STIR). Участки постинфарктного остеосклероза в диафизах и дистальных метафизах бедренных костей

ной инфильтрации костного мозга, остеопении до тяжелейшего остеопороза с патологическими переломами и асептическими некрозами костей, ведущими к развитию вторичных остеоартрозов и, как следствие, необратимых ортопедических дефектов. Возможно развитие тяжелых сопутствующих заболеваний (например, костно-суставной туберкулез), жизненно опасных осложнений в виде тотальной деструкции костной ткани с множественными патологическими переломами. Основная роль в оценке тяжести поражения костно-суставной системы при БГ принадлежит лучевым методам диагностики.

По характеру поражения костей были выделены обратимые и необратимые изменения. К обрати-

мым изменениям отнесли инфильтрацию костного мозга клетками Гоше, которая может ассоциироваться с развитием остеопении и остеопороза, а также отеком костного мозга. К необратимым – остеонекрозы, очаги остеолизиса, остеосклероз, патологические переломы и деформации костей, вторичную артропатию. По данным Регистра пациентов с БГ (2004 больных из 39 стран; на момент включения 75% уже получали ЗФТ) [9], среди всех изменений костной системы наиболее часто встречались следующие: деформация костей по типу колб Эрленмейера (61%), инфильтрация костного мозга (59%) и остеопения (50%). Несколько реже – медуллярные (35%) и кортико-медуллярные (34%) остеонекрозы, патологические переломы (26%).

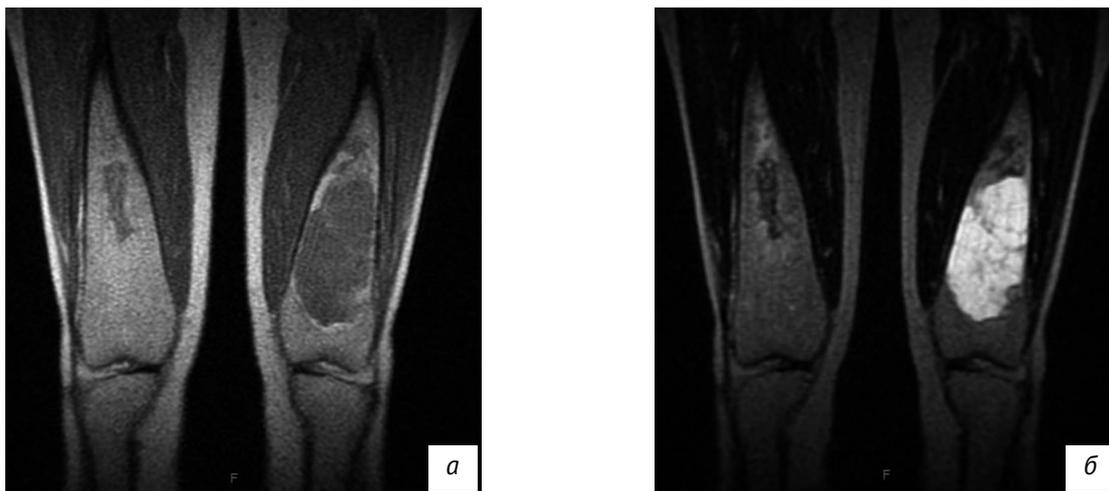


Рис. 12. МРТ бедренных костей в корональной проекции (а – T1-ВИ, б – T2-ВИ). Массивный участок остеолизиса в дистальном метадиафизе левой бедренной кости

Таблица 2. Частота обратимых изменений при болезни Гоше по данным МРТ (n=86)

№	Вид изменений	Количество пациентов (%)
1	Инфильтрация костного мозга	80 (93%)
	Тип	
	гомогенная	69 (80%)
	гетерогенная	11 (13%)
	Степень выраженности	
	выраженная	23 (27%)
	умеренно выраженная	43 (50%)
	слабовыраженная	14 (16%)
	Распространенность поражения (модифицированная шкала Дюссельдорфа)	
	1 область	1 (1%)
	2 области	4 (5%)
	3 области	0
	4 области	37 (43%)
	5 областей	1 (1%)
	6 областей	37 (43%)
2	Трабекулярный отек костного мозга	25 (29%)

Частота встречаемости патологических изменений при БГ, согласно Регистру, оказалась сопоставима с полученными данными настоящего исследования.

Для характеристики степени тяжести поражения костно-суставной системы при БГ использовали следующие критерии.

1. Легкое поражение костей:

- инфильтрация и/или отек костного мозга бедренных костей.

2. Умеренно тяжелое:

- инфильтрация и/или отек костного мозга бедренных костей.

- участки медуллярного остеонекроза бедренных костей.

3. Тяжелое поражение костей:

- инфильтрация и/или отек костного мозга бедренных костей;

- участки медуллярного остеонекроза бедренных костей;

- участки кортико-медуллярного остеонекроза бедренных костей с развитием вторичного остеоартроза;

- остеосклероз;

- остеолизис;

- единичные патологические переломы.

4. Сверхтяжелое поражение костей:

- инфильтрация и/или отек костного мозга бедренных костей;

- участки медуллярного остеонекроза бедренных костей;

- участки кортико-медуллярного остеонекроза бедренных костей с развитием вторичного остеоартроза;

- остеосклероз;

Таблица 3. Частота необратимых изменений при болезни Гоше по данным МРТ (n=86)

№	Вид изменений	Количество пациентов, %	
1	Деформация по типу колб Эрленмейера	83 (97%)	
2	Деформация костномозгового канала	16 (19%)	
3	Остеонекроз	49 (57%)	
		медуллярный	24 (28%)
		кортико-медуллярный	25 (29%)
4	Остеолизис и/или гошерома	5 (6%)	
5	Остеосклероз	11 (13%)	
6	Вторичный остеоартроз	25 (29%)	
7	Патологический перелом	7 (8%)	
8	Другая сопутствующая патология (Тбс)	1 (1%)	

- остеолизис;
- множественные патологические переломы.

Приведенные выше критерии свидетельствуют о том, что степень тяжести поражения костно-суставной системы определяется преимущественно наличием необратимых изменений, которые, в свою очередь, определяют тяжесть течения БГ I типа и качество жизни пациентов.

Заключение

Лучевая семиотика поражений костно-суставной системы у пациентов с БГ I типа достаточно типичная и вместе с тем крайне вариабельная, что обусловлено разнообразием клинических проявлений от легких до крайне

тяжелых форм. МРТ является «золотым стандартом» современной диагностики поражения костей при БГ.

МРТ – оптимальный метод, позволяющий объективно оценивать вовлечение костного мозга и степень тяжести поражения костно-суставной системы у пациентов с БГ. Продемонстрирована высокая чувствительность данного метода в выявлении обратимых изменений костной системы, которые невозможно визуализировать с помощью классической рентгенографии. Ранняя диагностика и своевременно начатая терапия БГ позволяют предотвратить развитие необратимых ортопедических дефектов, определяющих качество жизни пациентов.

Литература

1. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М.: Медицина; 2005.
2. Воробьев А.И. (ред.) Руководство по гематологии. Т. 2. М: Ньюдиамед; 2003.
3. Futerman A.H., Zimran A. Gaucher Disease. Taylor and Francis Group, CRC Press; 2007.
4. Grabowski G.A. Recent clinical progress in Gaucher disease. *Current Opinion in Pediatrics*. 2005; 17(4): 519–24.
5. Zimran A., Kay A., Gelbart T., Garver P., Thurston D., Saven A. et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992; 71(6): 337–53.
6. Лукина Е.А. Болезнь Гоше. М.: Литера; 2011.
7. Lukina K., Yatsyk G., Mamonov V., Maksimov A., Sysoeva E., Lukina E. Radiological assessment of the severity of bone involvement in patients with Gaucher disease. *Poster of Congress ECR*. 2014. DOI: 10.1594/ecr2014/C-2383
8. Blass-Jaimes P. Bone manifestations of Gaucher's disease in Mexican patients: a review. *Acta ortopédica Mexicana*. 2010; 24(5): 351–6.
9. Wenstrup R.J., Roca-Espiau M., Weinreb N.J., Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Brit J Radiology*. 2002; 75(Suppl_1): A2–A12. DOI: 10.1259/bjr.75.suppl_1.750002
10. Mankin H.J., Rosenthal D.I., Xavier R. Gaucher Disease. New approaches to an ancient disease. *J Bone Joint Surg Am*. 2001 May; 83(5): 748–62.
11. Maas M., Poll L.W., Terk M.R. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol*. 2002; 75(Suppl_1): A13–A24. DOI: 10.1259/bjr.75.suppl_1.750013
12. Mariani G., Filocamo M., Giona F. Severity of bone marrow involvement in patients with Gaucher's disease evaluated by scintigraphy with 99mTc-sestamibi. *J Nucl Med*. 2003; 44(8): 1253–62.
13. Grabowski G.A. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet*. 2008; 372(9645):1263–71.
14. Готман Л.Н., Яцык Г.А., Тогонидзе Д.К. Возможности радиологической диагностики болезни Гоше. Медицинская визуализация: Материалы научно-практической конференции. М.; 2008: 73.

15. Poll L.W., Koch J.A., vom Dahl S., Sarbia M., Niederau C., Hausinger D. et al. Type I Gaucher disease: extraosseous extension of skeletal disease. *Skeletal Radiol.* 2000; 29(1): 15–21.
16. Robertson P.L., Maas M., Goldblatt J. Semiquantitative assessment of skeletal response to enzyme replacement therapy for Gaucher's disease using the bone marrow burden score. *Am J Roentgenol.* 2007; 188(6): 1521–8. DOI: 10.2214/AJR.06.1410
17. Maas M., van Kuijk C., Stoker J., Hollak C.E. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging-initial experience. *Radiology.* 2003; 229(2): 554–61. DOI: 10.1148/radiol.2292020296
18. Poll L.W., Koch J.A., vom Dahl S., Willers R. Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher disease during enzyme replacement therapy: first German long-term results. *Skeletal Radiol.* 2001; 30(9): 496–503.
19. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2003: 524.
20. Pastores G.M., Wallenstein S., Desnick R.J. Bone density in Type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res.* 1996; 11(11): 1801–7.
21. Lebel E., Dweck A., Foldes A.J. Bone density changes with enzyme therapy for Gaucher disease. *J Bone Miner Metab.* 2004; 22(6): 597–601.
22. Maas M., Hollak C.E., Akkerman E.M., Aerts J.M. Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gaucher's disease: fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging as a valid parameter. *Am J Roentgenol.* 2002; 179(4): 961–5. DOI: 10.2214/ajr.179.4.1790961
23. Pastores G.M., Patel M.J., Firooznia H. Bone and joint complications related to Gaucher disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2000; 2(2): 175–80.
24. Poll L.W., Maas M., Terk M.R., Roca-Espiau M., Bembi B., Ciana G. et al. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Br J Radiol.* 2002; 75(Suppl_1): A25–A36.
25. Dahl S.V., Poll L., Rocco M.D., Ciana G., Denes C., Mariani G. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22(6): 1045–64. DOI: 10.1185/030079906X104623
26. Lukina E., Watman N., Arreguin E.A., Dragosky M., lastrebner M., Rosenbaum H. et al. Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2 year results of a phase 2 study. *Blood.* 2010; 116(20): 4095–8.
27. Van Dussen L., Lips P., Everts V.E., Bravenboer N., Jansen I.D., Groener J.E. et al. Markers of bone turnover in Gaucher disease: modeling the evolution of bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7): 2194–205.
28. Charrow J., Dulisse B., Grabowski G.A., Weinreb N.J. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet.* 2007; 71(3): 205–11.
29. Cheng E.Y., Thongtrangan I., Laorr A., Saleh K.J. Spontaneous resolution of osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86(12): 2594–9.
30. Kamath R.S., Lukina E., Watman N., Dragosky M., Pastores G.M., Arreguin E.A. et al. Skeletal improvement in patients with Gaucher disease type 1: a phase 2 trial of oral eliglustat. *Skeletal Radiol.* 2014; 43(10): 1353–60. DOI: 10.1007/s00256-014-1891-9

References

1. Krasnopol'skaya K.D. Hereditary metabolic diseases. Moscow: Medicina; 2005 (in Russ.).
2. Vorob'ev A.I. (ed.) Guide on hematology. V. 2. Moscow: N'yudiamed; 2003 (in Russ.).
3. Futerman A.H., Zimran A. Gaucher Disease. Taylor and Francis Group, CRC Press; 2007.
4. Grabowski G.A. Recent clinical progress in Gaucher disease. *Current Opinion in Pediatrics.* 2005; 17(4): 519–24.
5. Zimran A., Kay A., Gelbart T., Garver P., Thurston D., Saven A. et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992; 71(6): 337–53.
6. Lukina E.A. Gaucher Disease. Moscow: Litera; 2011 (in Russ.).
7. Lukina K., Yatsyk G., Mamonov V., Maksimov A., Sysoeva E., Lukina E. Radiological assessment of the severity of bone involvement in patients with Gaucher disease. *Poster of Congress ECR.* 2014. DOI: 10.1594/ecr2014/C-2383
8. Blass-Jaimes P. Bone manifestations of Gaucher's disease in Mexican patients: a review. *Acta ortopédica Mexicana.* 2010; 24(5): 351–6.
9. Wenstrup R.J., Roca-Espiau M., Weinreb N.J., Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Brit J Radiology.* 2002; 75(Suppl_1): A2–A12. DOI: 10.1259/bjr.75.suppl_1.750002
10. Mankin H.J., Rosenthal D.I., Xavier R. Gaucher Disease. New approaches to an ancient disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2001 May; 83(5): 748–62.
11. Maas M., Poll L.W., Terk M.R. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol.* 2002; 75(Suppl_1): A13–A24. DOI: 10.1259/bjr.75.suppl_1.750013
12. Mariani G., Filocamo M., Giona F. Severity of bone marrow involvement in patients with Gaucher's disease evaluated by scintigraphy with 99mTc-sestamibi. *J Nucl Med.* 2003; 44(8): 1253–62.
13. Grabowski G.A. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet.* 2008; 372(9645):1263–71.
14. Gotman L.N., Yatsyk G.A., Togonidze D.K. Possibilities of radiological diagnostics of Gaucher's disease. Medical visualization: Materials of the scientific conference (Russian journal). Moscow; 2008: 73 (in Russ.).

15. Poll L.W., Koch J.A., vom Dahl S., Sarbia M., Niederau C., Haussinger D. et al. Type I Gaucher disease: extraosseous extension of skeletal disease. *Skeletal Radiol.* 2000; 29(1): 15–21.
16. Robertson P.L., Maas M., Goldblatt J. Semiquantitative assessment of skeletal response to enzyme replacement therapy for Gaucher's disease using the bone marrow burden score. *Am J Roentgenol.* 2007; 188(6): 1521–8. DOI: 10.2214/AJR.06.1410
17. Maas M., van Kuijk C., Stoker J., Hollak C.E. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging-initial experience. *Radiology.* 2003; 229(2): 554–61. DOI: 10.1148/radiol.2292020296
18. Poll L.W., Koch J.A., vom Dahl S., Willers R. Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher disease during enzyme replacement therapy: first German long-term results. *Skeletal Radiol.* 2001; 30(9): 496–503.
19. Benevolenskaya L.I. Guide on osteoporosis. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2003: 524 (in Russ.).
20. Pastores G.M., Wallenstein S., Desnick R.J. Bone density in Type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res.* 1996; 11(11): 1801–7.
21. Lebel E., Dweck A., Foldes A.J. Bone density changes with enzyme therapy for Gaucher disease. *J Bone Miner Metab.* 2004; 22(6): 597–601.
22. Maas M., Hollak C.E., Akkerman E.M., Aerts J.M. Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gaucher's disease: fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging as a valid parameter. *Am J Roentgenol.* 2002; 179(4): 961–5. DOI: 10.2214/ajr.179.4.1790961
23. Pastores G.M., Patel M.J., Firooznia H. Bone and joint complications related to Gaucher disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2000; 2(2): 175–80.
24. Poll L.W., Maas M., Terk M.R., Roca-Espiau M., Bembi B., Ciana G. et al. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Br J Radiol.* 2002; 75(Suppl_1): A25–A36.
25. Dahl S.V., Poll L., Rocco M.D., Ciana G., Denes C., Mariani G. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22(6): 1045–64. DOI: 10.1185/030079906X104623
26. Lukina E., Watman N., Arreguin E.A., Dragosky M., lastrebner M., Rosenbaum H. et al. Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2 year results of a phase 2 study. *Blood.* 2010; 116(20): 4095–98.
27. Van Dussen L., Lips P., Everts V.E., Bravenboer N., Jansen I.D., Groener J.E. et al. Markers of bone turnover in Gaucher disease: modeling the evolution of bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7): 2194–205.
28. Charrow J., Dulisse B., Grabowski G.A., Weinreb N.J. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet.* 2007; 71(3): 205–11.
29. Cheng E.Y., Thongtrangan I., Laorr A., Saleh K.J. Spontaneous resolution of osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86(12): 2594–9.
30. Kamath R.S., Lukina E., Watman N., Dragosky M., Pastores G.M., Arreguin E.A. et al. Skeletal improvement in patients with Gaucher disease type 1: a phase 2 trial of oral eliglustat. *Skeletal Radiol.* 2014; 43(10): 1353–60. DOI: 10.1007/s00256-014-1891-9

Сведения об авторах | Information about the authors

Соловьева Анастасия Александровна*, аспирант, врач-рентгенолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; orcid.org/0000-0001-5112-3594,

e-mail: solov136@mail.ru

Лукина Кира Анатольевна, к.м.н., врач-гематолог отделения орфанных заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; orcid.org/0000-0002-6757-985X

Язык Галина Александровна, к.м.н., заведующая отделением магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; orcid.org/0000-0001-8589-6122

Anastasia A. Soloveva, Postgraduate, Radiologist, National Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation; orcid.org/0000-0001-5112-3594,

e-mail: solov136@mail.ru

Kira A. Lukina, PhD, Hematologist, National Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation; orcid.org/0000-0002-6757-985X

Galina A. Yatsyk, PhD, Head of the Department of MRI and Ultrasound Diagnostics, National Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation; orcid.org/0000-0001-8589-6122