

СОЛОВЬЕВА АНАСТАСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**Характеристика и мониторинг изменений костно-суставной
системы у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа**

14.01.21 – гематология и переливание крови

14.01.13 – лучевая диагностика и лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Лукина Елена Алексеевна**

кандидат медицинских наук **Яцык Галина Александровна**

Официальные оппоненты:

Сметанина Наталия Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Синицын Валентин Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» Россия

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2019 года в _____ часов
на заседании диссертационного совета Д 208.135.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу:
125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.blood.ru
Автореферат разослан «___» _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Сысоева Е.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Болезнь Гоше (БГ) – наследственная ферментопатия, в основе которой лежат мутации гена глюкоцереб্রозидазы – лизосомного фермента, ответственного за катаболизм липидов. Присутствие двух мутантных аллелей гена ассоциируется со значительным ($\leq 30\%$ от нормального уровня) снижением каталитической активности глюкоцереб্রозидазы, что приводит к накоплению в цитоплазме антигенперерабатывающих макрофагов продуктов расщепления деградирующих клеток [Grabowski G.A. et al., 1997; Futerman A.H., 2004; Краснопольская К.Д., 2005]. Следствием данного метаболического дефекта являются: хроническая активация макрофагальной системы; аутокринная стимуляция моноцитопоэза и увеличение абсолютного количества макрофагов/клеток Гоше в местах их «физиологического дома» (селезенка, печень, костный мозг); нарушение регуляторных (метаболических) функций макрофагов, в том числе нарушение ремоделирования костной ткани [Лукина Е.А., 2009; Futerman A.H. and Zimran A., 2006].

Современное представление о патогенезе БГ – как заболевании макрофагальной системы, позволяет лучше понять механизмы вовлечения в патологический процесс костно-суставной системы. В качестве важных патогенетических механизмов рассматриваются: инфильтрация костного мозга макрофагами/клетками Гоше; нарушение ремоделирования костной ткани; асептические некрозы костей (остеонекрозы) [Wenstrap R.J. et al., 2002; Weinreb N.J., 2007; Лукина Е.А., 2011].

Поражение костно-суставной системы является типичным проявлением БГ и варьирует от бессимптомной остеопении до тяжелейшего остеопороза с множественными патологическими переломами и ишемическими остеонекрозами, ведущими к развитию вторичных остеоартрозов и, как следствие, необратимых ортопедических дефектов. Причина вариабельности

характера и степени поражения костно-суставной системы при БГ до настоящего времени остается неясной [Mikosch P., 2011; Лукина К. А., 2013].

Анализ данных литературы и собственный опыт показали, что лучевые методы исследований играют основную роль в диагностике и оценке тяжести поражения костно-суставной системы. В частности, на сегодняшний день МРТ является единственным методом неинвазивной диагностики поражения костного мозга при различных патологических состояниях, в том числе при БГ [Rosenthal D. I. et al., 1986; Mouloupoulos L.A. et al, 1997; Tamburrini O. et al., 2007].

Внедрение в клиническую практику заместительной ферментной терапии (ЗФТ), мировой опыт которой составляет не более 20-25 лет, кардинально изменило течение и прогноз БГ. В Российской Федерации ЗФТ стала доступной с 2007-2008 г.г. (благодаря государственной программе «7 высокочувствительных нозологий»). В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России накоплен уникальный опыт диагностики и лечения БГ у взрослых. К настоящему времени 316 взрослых пациентов прошли обследование в отделении орфанных заболеваний. Более половины из этих больных получают патогенетическую терапию в течение длительного времени (8-10 лет). На фоне лечения у всех больных наблюдается полный или частичный регресс основных клинических проявлений БГ – цитопении и органомегалии [Lukina E. et al., 2019]. Регистрация изменений лучевой картины поражений костно-суставной системы представляет собой актуальную задачу как для оценки эффективности лечения, так и для разработки индивидуальной тактики ведения пациентов, а именно планирования хирургического ортопедического лечения, коррекции дозы ЗФТ, диагностики интеркуррентных заболеваний или осложнений БГ.

Цель исследования

Изучить особенности лучевой картины поражения костно-суставной системы у взрослых пациентов с БГ I типа до начала и в процессе патогенетической терапии.

Задачи исследования

1. Дать характеристику лучевой семиотики изменений костно-суставной системы у взрослых пациентов с БГ I типа.
2. Провести сравнительный анализ полуколичественного и количественного методов оценки лучевых изменений костного мозга при БГ.
3. Проанализировать динамику обратимых изменений костного мозга у взрослых пациентов с БГ I типа на фоне патогенетической терапии.
4. Предложить лучевые критерии и шкалу степени тяжести поражения костно-суставной системы при БГ; дать рекомендации по их практическому применению.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации охарактеризована МР-семиотика костных проявлений БГ у 86 больных до начала и в процессе 2-10 лет ЗФТ. Установлено, что у нелеченых пациентов с БГ лучевая картина поражения костно-суставной системы может носить обратимый и необратимый характер. Показано, что МРТ является высокоинформативным методом диагностики и контроля за динамикой обратимых изменений, а именно инфильтрации костного мозга клетками Гоше.

Практическая значимость

Разработаны лучевые критерии и шкала степени тяжести поражения костно-суставной системы при БГ.

Показано, что в соответствии со степенью тяжести поражения костно-суставной системы пациенты с БГ могут быть разделены на 4 группы: с легким, умеренно тяжелым, тяжелым и сверхтяжелым поражением костно-суставной системы.

Показано, что обратимые изменения в процессе патогенетической терапии подвергаются частичному или полному регрессу (первые изменения зарегистрированы через 12 месяцев от начала терапии), что дает основание использовать МРТ в динамике в качестве способа контроля активности БГ и эффективности ЗФТ.

Положения, выносимые на защиту

1. Характерная лучевая картина поражения костно-суставной системы у взрослых нелеченых пациентов с БГ I типа является отражением патологической инфильтрации костного мозга и/или нарушения процесса нормального ремоделирования костной ткани.
2. Поражение костно-суставной системы при БГ может носить обратимый и необратимый характер. Степень тяжести поражения костно-суставной системы определяется, преимущественно, наличием необратимых изменений, которые, в свою очередь, определяют качество жизни пациентов с БГ.
3. Патогенетическая терапия приводит к полному или частичному регрессу обратимых изменений, может предотвратить развитие необратимых изменений, однако не способна устранить уже имеющиеся необратимые изменения и ортопедические дефекты, которые не поддаются консервативной терапии и могут требовать хирургического лечения.
4. Регистрация и мониторинг лучевых изменений костно-суставной системы при БГ позволяют оценить активность заболевания, провести адекватную коррекцию дозы ЗФТ и диагностику интеркуррентных заболеваний (костно-суставной туберкулез) или осложнений БГ.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения орфанных заболеваний, отделения магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Апробация

Основные положения диссертации представлены в материалах и докладах на:

- I и II научно-практических конференциях «Полисистемные орфанные заболевания у взрослых, как междисциплинарная проблема» (Москва, 2018, 2019 гг.);

- Европейском саммите по болезни Гоше «Gaucher Expert Summit VIII» (Вена, 2018 г.);

- III Всероссийской XIV Межрегиональной с международным участием Научной сессии молодых ученых и студентов «Современное решение актуальных научных проблем медицины» (Нижний Новгород, 2017 г.);

- XI–XIII всероссийских национальных конгрессах лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2017, 2018, 2019» (Москва, 2017, 2018, 2019 гг.);

- Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2018 г.);

- ежегодной школе по болезни Гоше (Москва, 2017, 2018 гг.).

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии «Клинические исследования в гематологии (гемобластозы, депрессии кроветворения; ТКМ; миело- и лимфопролиферативные заболевания; опухоли лимфатической системы; патология красной крови; ИТП; порфирии), трансфузиологии, патологии гемостаза, хирургической гематологии, анестезиологии и интенсивной терапии» ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 15 апреля 2019 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 10 тезисных сообщений.

Объем и структура работы

Работа изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики больных и методов исследования, результатов и обсуждения, заключения, выводов, списка литературы. Текст работы содержит 53 рисунка, 21 диаграмму, 7 таблиц. Список литературы включает 16 отечественных и 135 зарубежных источников.

Работа выполнена в отделении орфанных заболеваний (зав. отд., д.м.н., профессор Лукина Е.А.), отделении магнитно-резонансной томографии и

ультразвуковой диагностики (зав. отд., к.м.н. Яцык Г.А.) при сотрудничестве с другими отделениями и лабораториями ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (ген. директор, академик РАН, профессор Савченко В.Г.).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Клиническая характеристика больных

В исследование включено 86 пациентов с БГ I типа. Группу составили 39 мужчин и 47 женщин в возрасте от 25 до 84 лет; медиана возраста 37 лет. Пациенты, включенные в диссертационное исследование, прошли две контрольные точки обследования:

1) первая госпитализация – проведено комплексное обследование в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, верифицирован диагноз и впервые назначена патогенетическая терапия.

Алгоритм обследования пациентов с БГ включал: сбор анамнеза, клинический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования, дополнительные обследования и консультации – по показаниям. Для оценки тяжести поражения костно-суставной системы больным назначалась консультация ортопеда, проводились лучевые исследования (рентгенография и МРТ) бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов. На основании полученных данных консилиумом в составе гематолога, травматолога-ортопеда и рентгенолога определялась степень тяжести поражения костно-суставной системы у пациентов.

2) вторая госпитализация – контрольное обследование через 12 месяцев после начала патогенетической терапии.

У большей части больных (92%) были проведены дополнительные контрольные обследования в каждые последующие 12 месяцев лечения (всего от 3 до 10 контрольных точек).

В период с сентября 2016г. по февраль 2019г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 86 пациентам с БГ было проведено:

- 486 рентгенограмм (Rg) бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов в прямой проекции
- 246 МРТ бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов

Кроме того, у 92% пациентов был проведен ретроспективный анализ 553 МР-исследований, выполненных в кабинете МРТ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2009 по 2015 г.г.

Дизайн исследования, представленный на рисунке 1, иллюстрирует основные этапы проспективного исследования.



Рисунок 1. Дизайн проспективного исследования.

Лучевые методы исследования

Рентгенография

Первично, 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» (параметры съемки: напряжение на рентгеновской трубке – 65кВ и экспозиция – 125мАс для

проксимальных отделов бедренных костей; напряжение на рентгеновской трубке – 60кВ и экспозиция – 80мАс для дистальных отделов бедренных костей, фокусное расстояние 1м.).

Магнитно-резонансная томография

Вторым этапом выполняли МРТ бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов.

Исследования проводились на двух магнитно-резонансных томографах: Signa Profile фирмы «General Electric» (США) с индукцией магнитного поля 0,23Т с использованием катушек Body Flex Coil (M/L), Ingenia фирмы «Philips» (Нидерланды) с индукцией магнитного поля 1,5Т с использованием 32-канальных катушек dS FlexCoverage Anterior, dS FlexCoverage Posterior.

В кабинете МРТ совместно с сотрудниками отделения орфанных заболеваний был разработан и внедрен в практику протокол МР-исследования бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов:

- плоскость сканирования - корональная;
- толщина сканируемого слоя - 4 мм;
- импульсные последовательности: T1-ВИ, T2-ВИ, STIR.

Всем включенным в исследование пациентам стандартно выполнялись МРТ в трех импульсных последовательностях: T1-ВИ, T2-ВИ, STIR. Параметры импульсных последовательностей представлены в таблице №1.

Из 86 включенных в исследование больных 30 (35%) пациентам проводился дополнительный высокотехнологичный МР-режим сканирования mDIXON; плоскость сканирования – корональная, толщина сканируемого слоя - 4 мм.

Таблица 1.

Параметры и характеристики импульсных последовательностей в протоколе МРТ бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов

Параметры импульсных последовательностей	Технические характеристики импульсных последовательностей		
	T1-ВИ	T2-ВИ	STIR
1. Signa Profile «GE», катушки Body Flex Coil (M/L)			
FOV (Field of view / поле обзора), мм	410x350x100	410x350x100	410x350x100
TE (Echo time / время эхо), мс	20	110	90
TR (Repetition time / время повторения), мс	700	2700	2700
2. Ingenia «Philips», катушки dS FlexCoverage Anterior, Posterior			
FOV (Field of view / поле обзора), мм	430x383x114	430x383x114	430x383x114
TE (Echo time / время эхо), мс	18	100	80
TR (Repetition time / время повторения), мс	920	5180	4112

Результаты исследования

Характеристика лучевой семиотики изменений костно-суставной системы при БГ I типа

Анализ проведенных нами исследований демонстрирует исключительное многообразие лучевой семиотики поражения костно-суставной системы при БГ. По характеру изменений, выявленных у 86 нелеченых взрослых пациентов с БГ I типа, были выделены 2 группы лучевых изменений: обратимые и необратимые. К обратимым изменениям отнесли инфильтрацию костного мозга клетками Гоше, развитие остеопении и/или остеопороза, отек костного мозга. К необратимым - остеонекрозы, очаги остеолизиса, остеосклероз, патологические переломы и деформации костей (в том числе, по типу колб Эрленмейера), вторичные остеоартрозы. Обратимые изменения отражают вовлечение костного мозга в

патологический процесс, необратимые – последствия состоявшегося поражения костного мозга. Почти все пациенты (95-97%) имели обратимые и необратимые изменения костно-суставной системы. Структурные изменения костей встречались как изолированно, так и в различных сочетаниях.

Лучевые признаки обратимого поражения костного мозга выявили у 82 (95%) исследованных нелеченых пациентов. При этом у всех 95% была обнаружена специфическая инфильтрация костного мозга различной степени выраженности и распространенности (рисунок 2).

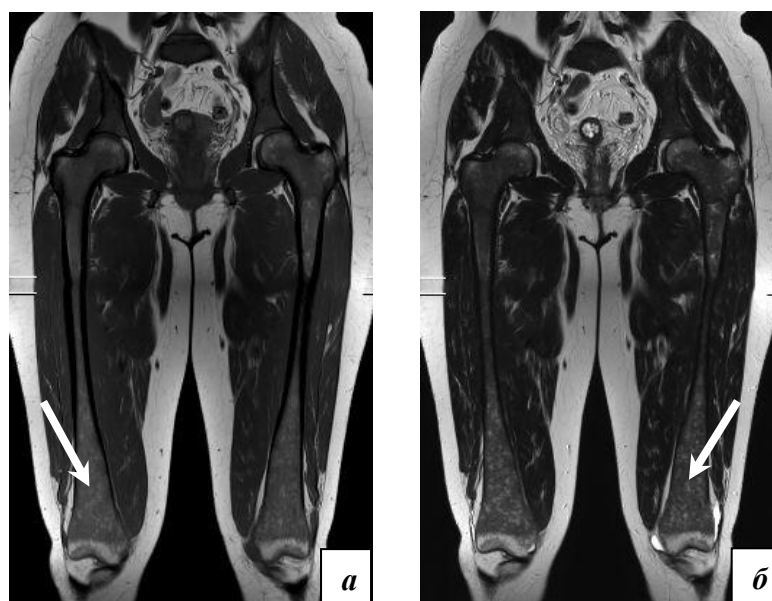


Рисунок 2. МРТ бедренных костей в корональной проекции (а: T1-ВИ, б: T2-ВИ режимы). Выраженная гомогенная инфильтрация костного мозга бедренных костей и костей таза. Распространенность – 4 области по модифицированной шкале Дюссельдорфа.

Необратимые изменения костно-суставной системы зарегистрировали у 83 (97%) пациентов. При этом у 97% определялась деформация костей по типу колб Эрленмейера. У 49 (57%) пациентов обнаружили сочетание различных видов необратимых изменений. Наиболее часто встречались следующие сочетания:

а) деформация по типу колб Эрленмейера + медуллярный остеонекроз – 46 (53%) пациентов (рисунок 3);

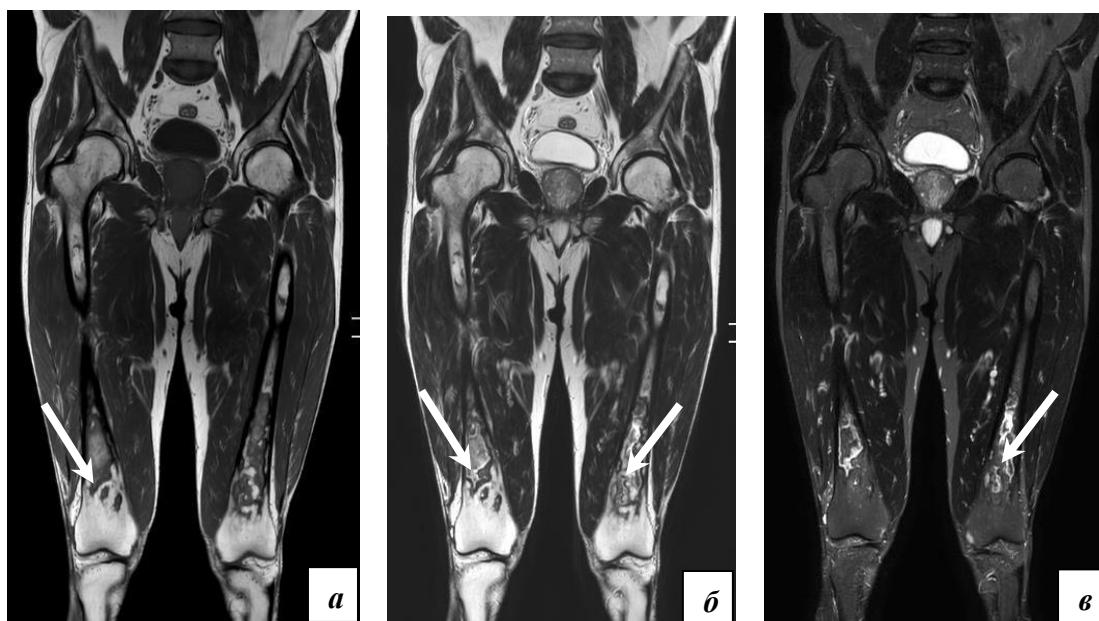


Рисунок 3. МРТ бедренных костей в корональной проекции (а: T1-ВИ, б: T2-ВИ, в: STIR режимы). Медуллярный остеонекроз в диафизах бедренных костей.

б) деформация по типу колб Эрленмейера + медуллярный/кортико-медуллярный остеонекроз + вторичный остеоартроз – 22 (26%) пациента (рисунок 4).

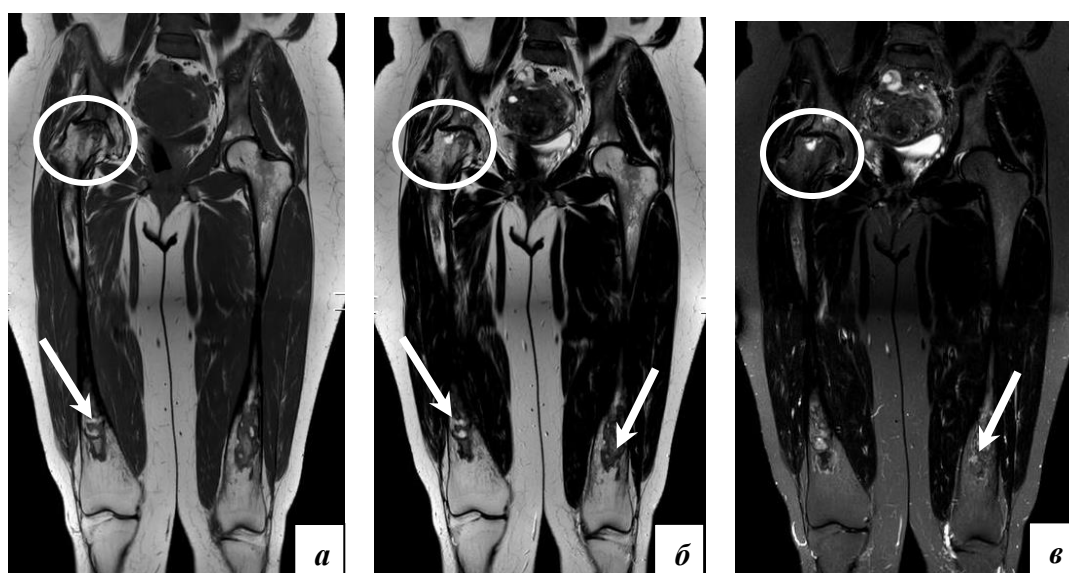


Рисунок 4. МРТ бедренных костей в корональной проекции (а: T1-ВИ, б: T2-ВИ, в: STIR режимы). Сочетание медуллярного и кортико-медуллярного остеонекрозов в бедренных костях. Вторичный остеоартроз правого тазобедренного сустава.

***Оценка степени тяжести поражения костно-суставной системы при
болезни Гоше***

Для оценки степени тяжести поражения костно-суставной системы при БГ мы использовали следующие лучевые критерии:

- инфильтрация костного мозга;
- участки медуллярного остеонекроза бедренных и большеберцовых костей, костей таза;
- участки кортико-медуллярного остеонекроза бедренных и большеберцовых костей, костей таза;
- вторичный остеоартроз тазобедренных, коленных суставов;
- остеосклероз;
- остеолизис;
- внутрикостные гошеромы;
- патологические переломы.

На основании анализа лучевой картины поражения костно-суставной системы у 86 исследованных взрослых больных с БГ I типа нами предложена шкала, которая включает 4 степени тяжести поражения костно-суставной системы: легкая, умеренно тяжелая, тяжелая и сверхтяжелая (таблица 2).

Таблица 2.

Шкала степени тяжести поражения костно-суставной системы у взрослых пациентов с БГ I типа

	1 степень - легкое поражение	2 степень – умеренно тяжелое поражение	3 степень – тяжелое поражение	4 степень – сверхтяжелое поражение
Инфильтрация костного мозга	+	+	+	+
Медуллярный остеонекроз		+	+	+
Кортико- медуллярный остеонекроз			+	+
Вторичный остеоартроз			+	+
Остеосклероз		+	+	+
Остеолизис		+	+	+
Внутрикостные гошеромы				+
Патологические переломы			+ единичные	+ множественные

В соответствии с предложенной шкалой степени тяжести поражения костно-суставной системы 83 (97%) исследованных нами пациентов с БГ были разделены на 4 группы (диаграмма 1). У 3 (3%) пациентов с впервые установленным диагнозом БГ I типа признаков поражения костно-суставной системы не выявили.

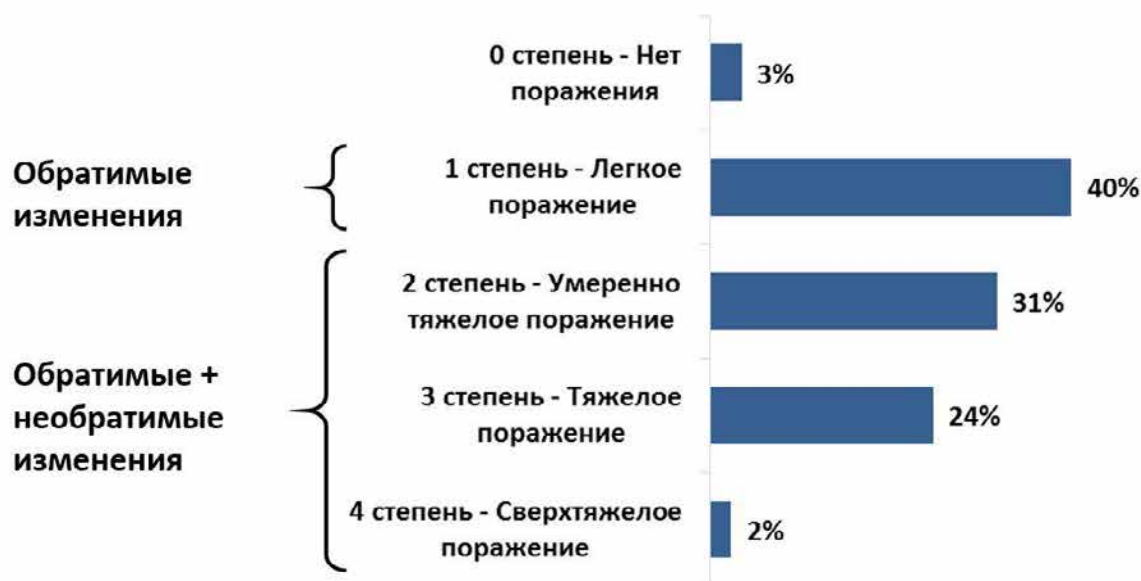


Диаграмма 1. Распределение пациентов по степени тяжести поражения костно-суставной системы.

Анализ лучевой картины бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов у исследованных 86 нелеченых пациентов показал, что степень тяжести поражения костно-суставной системы определяется, в основном, наличием необратимых изменений, которые, в свою очередь, определяют качество жизни больных. Также, в качестве важного predisposing фактора тяжести поражения, следует учитывать выраженный остеопороз, при котором повышается риск возникновения патологических переломов у пациентов с БГ I типа.

Сравнительный анализ полуколичественного и количественного методов оценки изменений костного мозга при болезни Гоше

МРТ позволяет объективно оценивать вовлечение костного мозга в патологический процесс и обладает высокой чувствительностью в выявлении обратимых изменений костной системы, которые невозможно визуализировать с помощью классической рентгенографии. Оценка обратимых изменений костного мозга при БГ осуществлялась нами с помощью полуколичественного и количественного методов.

Шкала «нагрузки» костного мозга, или BMB-S (bone marrow burden score) представляет собой полуколичественный метод оценки вовлечения костного мозга в патологический процесс по МР-картине. В результате пересчета патологического МР-сигнала по его интенсивности и распространенности мы определяли сумму баллов, которая отражала активность заболевания. Высокий общий показатель шкалы «нагрузки» указывал на более серьезное вовлечение костного мозга в патологический процесс. При полуколичественной оценке суммарные значения шкалы «нагрузки» костного мозга у наших пациентов варьировали от 0 до 11 баллов; медиана – 5.3 балла.

Количественный метод оценки изменений костного мозга, или метод Диксона, позволяет с высокой точностью определять процентное содержание жира в костном мозге у пациентов с БГ. Низкий процент жировой фракции указывает на более выраженное вовлечение костного мозга за счет наличия специфической инфильтрации. При количественной оценке специфической инфильтрации у исследованных нами пациентов значения жировой фракции (Fat fraction, Ff) костного мозга находились в диапазоне от 14% до 93%; медиана – 48.5%.

При анализе результатов, полученных при использовании обоих методов, было установлено, что величина суммы баллов по BMB-S коррелирует со значением жировой фракции по методу Диксона (диаграмма 2). Высокая величина суммы баллов по BMB-S и низкое значение жировой фракции костного мозга у пациентов с БГ указывают на выраженную инфильтрацию костного мозга. И наоборот, низкая величина суммы баллов по BMB-S и высокое значение жировой фракции костного мозга у пациентов с БГ указывают на слабовыраженную инфильтрацию костного мозга.

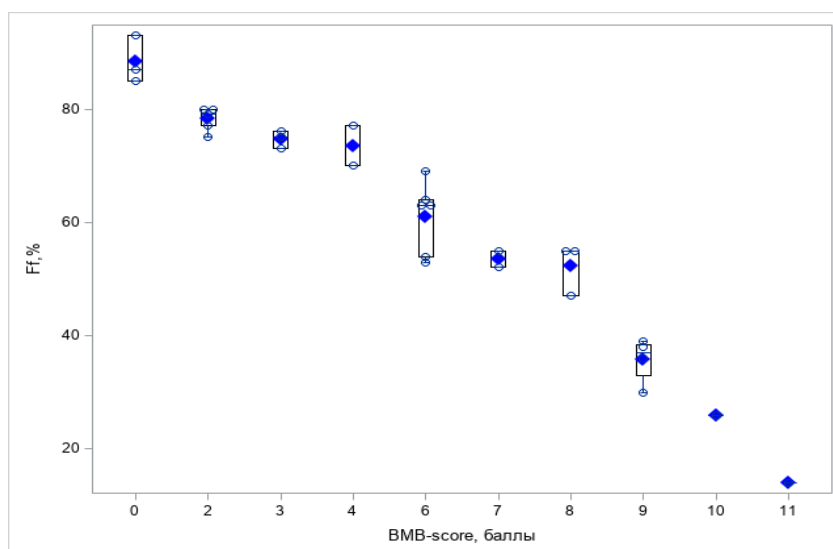


Диаграмма 2. Сравнительный анализ полуколичественного и количественного методов. Коэффициент корреляции Пирсона = -0,95; $p < .0001$

Таким образом, сравнительный анализ полуколичественного и количественного методов оценки лучевых изменений костного мозга при БГ свидетельствует о высокой информативности и взаимодополняемости указанных методов МР- исследования.

В соответствии с данными полуколичественного и количественного методов, мы определили степень выраженности специфической инфильтрации костного мозга у взрослых пациентов с БГ используя следующие значения BMB-S и жировой фракции (Fat fraction, Ff) по методу Диксона:

- BMB-S: 9-11; $Ff < 40\%$ – выраженная инфильтрация;
- BMB-S: 4-8; $70\% > Ff \geq 40\%$ – умеренно выраженная инфильтрация;
- BMB-S: 1-3; $85\% > Ff \geq 70\%$ – слабовыраженная инфильтрация;
- BMB-S: 0; $85\% \geq Ff$ – инфильтрация отсутствует.

По степени выраженности инфильтрации костного мозга пациенты ($n=30$) разделены на 3 группы:

- 1) выраженная инфильтрация – 6(20%) пациентов (рисунок 5);
- 2) умеренно выраженная инфильтрация – 13(43%) пациентов (рисунок 6);
- 3) слабовыраженная инфильтрация – 8(27%) пациентов (рисунок 7).

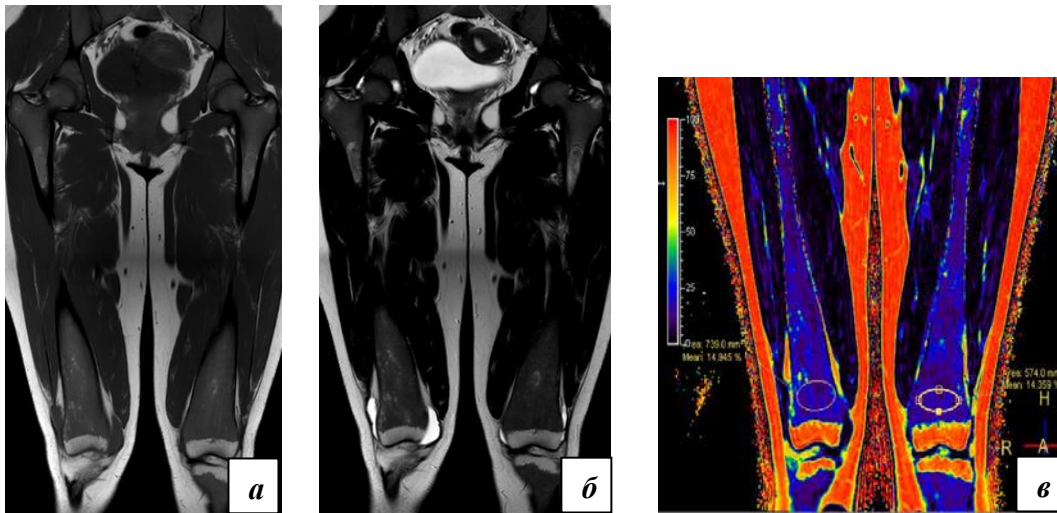


Рисунок 5. МР-томограммы (*а*: T1-ВИ и *б*: T2-ВИ режимы), Ff-карта (*в*) пациента с выраженной инфильтрацией костного мозга. $BMV-S = 9$, $Ff = 14\%$

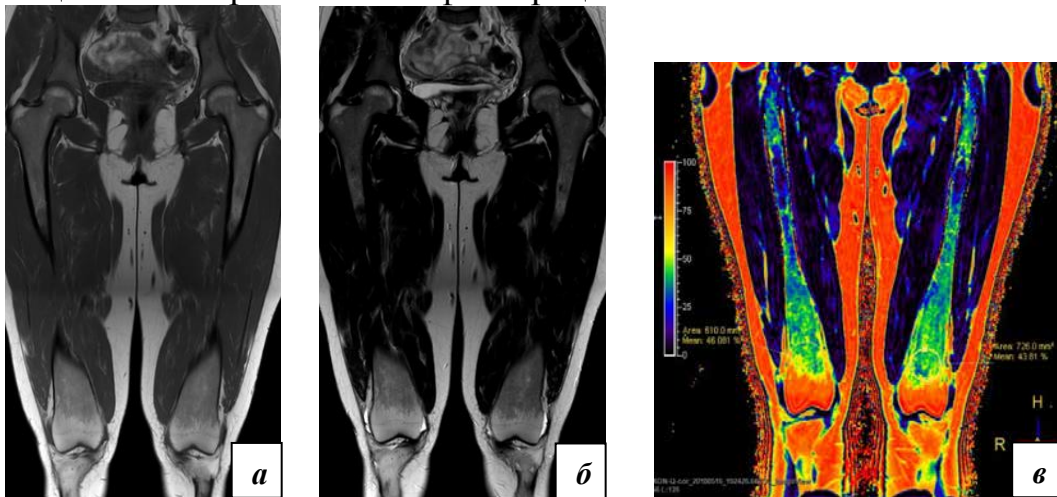


Рисунок 6. МР-томограммы (*а*: T1-ВИ и *б*: T2-ВИ режимы), Ff-карта (*в*) пациента с умеренно выраженной инфильтрацией костного мозга. $BMV-S = 4$, $Ff = 44\%$

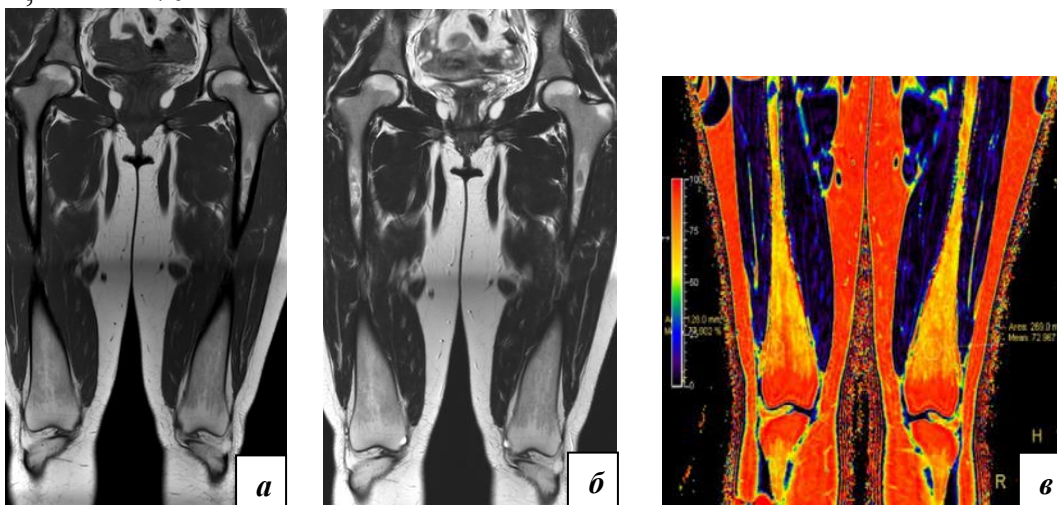


Рисунок 7. МР-томограммы (*а*: T1-ВИ и *б*: T2-ВИ режимы), Ff-карта (*в*) пациента со слабовыраженной инфильтрацией костного мозга. $BMV-S = 2$, $Ff = 73\%$

У 3 (10%) пациентов патологические изменения костного мозга отсутствовали (рисунок 8).

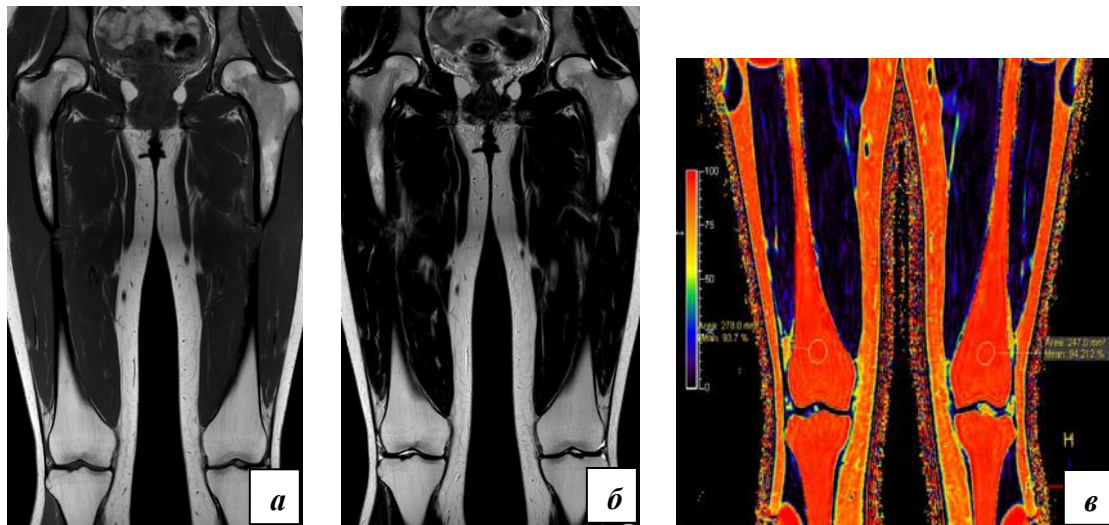


Рисунок 8. МР-томограммы (а: T1-ВИ и б: T2-ВИ режимы), Ff-карта (в) пациента без признаков инфильтрации костного мозга. $BMV-S = 0$, $Ff = 94\%$

Таким образом, использование обоих методов в клинической практике позволяет проводить неинвазивную полуколичественную/количественную оценку наличия и степени выраженности специфической инфильтрации костного мозга при БГ, что расширяет диагностические возможности и является инструментом неинвазивного мониторинга эффективности проводимой патогенетической терапии.

Мониторинг лучевых проявлений болезни Гоше в процессе патогенетической терапии

Мониторинг лучевых проявлений БГ в процессе патогенетической терапии осуществлялся путем МР-контроля за динамикой обратимых изменений костного мозга. С целью изучения динамики обратимых изменений костного мозга у 86 больных с БГ проведен ретро- и проспективный анализ 553 и 246 МР-томограмм соответственно, выполненных на разных сроках патогенетической терапии. У всех пациентов

было обязательным наличие двух контрольных точек – до и после 12 месяцев патогенетической терапии. У большей части пациентов (92%) имелись дополнительные контрольные точки в каждые последующие 12 месяцев лечения – всего от 3 до 10. Помимо анализа МР-картины, нами проведен анализ клинико-лабораторных, инструментальных показателей у всех больных в тех же контрольных точках.

У 3 (3%) из 86 исследованных нами больных при первичном исследовании не выявили органомегалии, цитопении и клинически значимого поражения костно-суставной системы, в том числе инфильтрации костного мозга. В соответствии с этим, патогенетическое лечение данным пациентам не назначалось. У остальных 83 (97%) пациентов прослежена динамика лучевых и основных клинических проявлений БГ на фоне терапии. Из них, у 28 (34%) больных ранее (за 1-30 лет до поступления под наше наблюдение) была проведена спленэктомия. В связи с тем, что клиническая и лабораторная картина БГ существенно отличается у спленэктомизированных и неспленэктомизированных больных, оценка динамики основных клинических и МР-показателей этих 2 групп больных была проанализирована отдельно.

Для оценки динамики были использованы методы многофакторного регрессионного анализа на повторных измерениях. Подход позволил нам включить в анализ всех пациентов, которые имели разные сроки наблюдения от начала патогенетической терапии (от 2 до 10 лет). На диаграммах 3а, 3б представлены индивидуальные тренды динамики обратимых изменений костного мозга 83 пациентов и усредненные линии регрессии двух групп: спленэктомизированные и неспленэктомизированные больные.

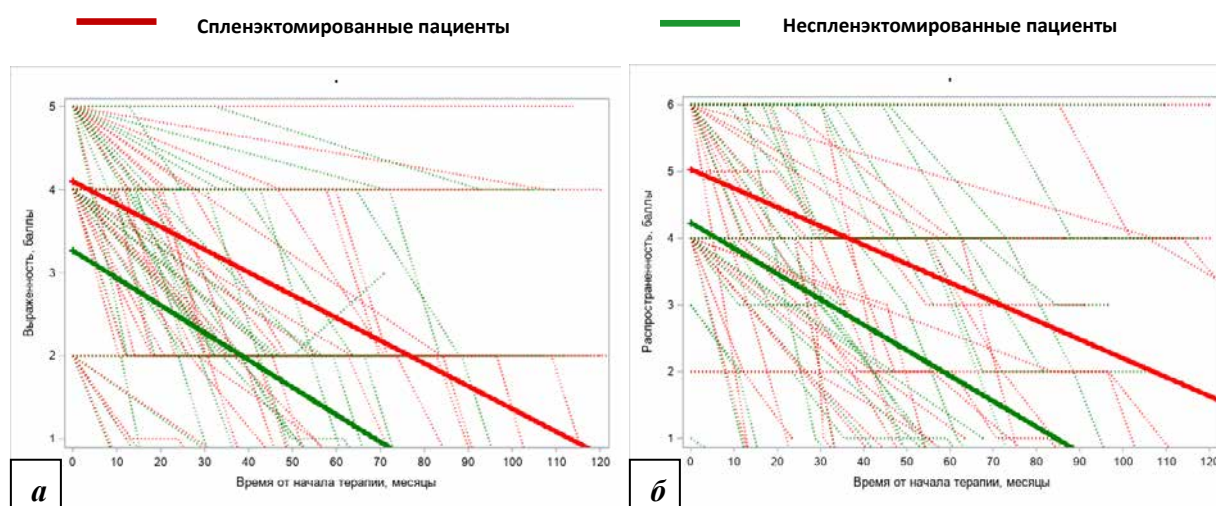


Диаграмма 3. Динамика степени выраженности (а) и распространенности (б) обратимых изменений костного мозга в процессе терапии, полуквантитативный метод – BMB-S.

Как продемонстрировали результаты анализа МР-показателей, на фоне лечения в группах спленэктомированных и несплениэктомированных больных отмечалось постепенное уменьшение степени выраженности и распространенности обратимых изменений костного мозга, независимо от исходной степени тяжести поражения костно-суставной системы. Первые признаки положительной динамики в виде частичного регресса патологических изменений костного мозга были выявлены через 12 месяцев от начала патогенетической терапии. У 11% больных через 36 месяцев лечения определялся полный регресс специфической инфильтрации и отека костного мозга.

Важно отметить, что у спленэктомированных пациентов до лечения зарегистрирована более выраженная и распространенная специфическая инфильтрация с отеком костного мозга, чем в группе несплениэктомированных больных. Выявлено, что темпы восстановления МР-показателей костного мозга в двух группах значительно отличаются и у несплениэктомированных пациентов восстановление идет быстрее. Таким

образом, продемонстрированы различия в клиренсе БГ у спленэктомированных и неспленэктомированных пациентов.

Далее нами был проведен сравнительный анализ динамики МР-показателей изменений костного мозга с одной стороны, и основных клинических показателей (цитопении, органомегалии), с другой. В процессе патогенетической терапии отмечалось постепенное повышение показателей гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов в группах спленэктомированных и неспленэктомированных больных без статистически достоверных различий. Также в обеих группах определялось постепенное уменьшение размеров печени. У неспленэктомированных больных отмечалось значительное уменьшение размеров селезенки.

Таким образом, на фоне патогенетической терапии наблюдается регресс части лучевых проявлений БГ – уменьшение и исчезновение инфильтрации костного мозга, а также трабекулярного отека. Регресс обратимых изменений костного мозга в процессе патогенетической терапии ассоциируется с положительной динамикой основных гематологических проявлений БГ – цитопении и спленомегалии. МРТ, как высокоинформативный метод оценки специфической инфильтрации костного мозга при БГ, необходим для определения степени активности заболевания, подбора адекватной дозы и оценки эффективности патогенетической терапии.

Выводы

1. Впервые проведена систематическая оценка динамики лучевой картины поражения костно-суставной системы у 86 взрослых пациентов с БГ I типа. Установлено, что 97% больных до начала патогенетической терапии имеют поражение костно-суставной системы, которое включает спектр обратимых и необратимых изменений, визуализируемых методами лучевой диагностики.
2. По совокупности изменений выделены 4 степени тяжести поражения костно-суставной системы: легкая – установлена у 40% больных, умеренно тяжелая – у 31%, тяжелая – у 24% и сверхтяжелая – у 2% больных. У 3% пациентов с впервые установленным диагнозом БГ I типа признаков поражения костно-суставной системы не выявили.
3. Показано, что у 95% больных, получающих патогенетическую терапию, наблюдается полный или частичный регресс обратимых изменений костно-суставной системы, независимо от исходной тяжести поражения, что ассоциируется с положительной динамикой основных гематологических проявлений БГ – цитопении и спленомегалии.
4. Необратимые изменения костно-суставной системы, обусловленные БГ, а именно: остеонекрозы, вторичные остеоартрозы, участки остеолизиса, патологические переломы и деформации костей, резистентны к патогенетической терапии и подлежат динамическому наблюдению для своевременного проведения ортопедического лечения.
5. Сравнительный анализ полуколичественного (BMB-S) и количественного (метод Диксона) методов оценки лучевых изменений костного мозга показал высокую, сопоставимую информативность обоих методов для выявления и характеристики инфильтрации костного мозга у взрослых пациентов с БГ I типа.

Практические рекомендации

1. Для выявления и оценки степени тяжести поражения костно-суставной системы у взрослых пациентов с БГ I типа необходимо проведение комплексного лучевого обследования, которое включает рентгенографию и МРТ бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов.
2. Для оценки эффективности патогенетической терапии взрослым пациентам с БГ I типа следует проводить контрольную МРТ бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов 1 раз в 12 месяцев.
3. Контроль эффективности патогенетической терапии базируется на оценке динамики специфической инфильтрации костного мозга, выявляемой с помощью МРТ.
4. Необратимые изменения костно-суставной системы подлежат детальному описанию перед началом патогенетической терапии, отражают степень тяжести БГ, но не могут использоваться для оценки эффективности лечения, так как не подвергаются обратному развитию в процессе лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Соловьева А.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике изменений костно-суставной системы при болезни Гоше I типа / Яцык Г.А., Лукина К.А., Сысоева Е.П., Лукина Е.А. // Российский электронный журнал лучевой диагностики – 2016. – Т.6. – №2. Приложение – С.136.
2. Соловьева А.А. Магнитно-резонансная томография как современный метод медицинской визуализации изменений костного мозга при болезни Гоше / Яцык Г.А., Лукина К.А., Сысоева Е.П., Лукина Е.А. // МедиАль – 2017. – Т.19. – №1. – С.103-104.
3. Соловьева А.А. Магнитно-резонансная томография как современный метод медицинской визуализации изменений костного мозга при болезни Гоше / Яцык Г.А., Лукина К.А., Сысоева Е.П., Лукина Е.А. // Российский электронный журнал лучевой диагностики – 2017. – Т.7. – №2. Приложение – С.120-121.
4. Соловьева А.А. Опыт диагностики костно-суставного туберкулеза у пациентов с болезнью Гоше / Яцык Г.А., Лукина К.А., Сысоева Е.П., Мамонов В.Е., Лукина Е.А. // Российский электронный журнал лучевой диагностики – 2017. – Т.7. – №2. Приложение – С.121.
5. Яцык Г.А. Опыт применения гадолиний-содержащих контрастных препаратов у больных гемобластозами / Луцик Н.С., Соловьева А.А., Джулакян У.Л., Двирнык В.Н. // Сборник тезисов; Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов – 2017. – С.218.

6. Соловьева А.А. Опыт диагностики и лечения костно-суставного туберкулеза у пациента с болезнью Гоше I типа / Яцык Г.А., Пономарев Р.В., Мамонов В.Е., Хоменко В.А., Лукина Е.А. // Гематология и трансфузиология – 2018. – Т.63. – №S1. – С.182-183.
7. Соловьева А.А. Обратимые и необратимые изменения костной системы у пациентов с болезнью Гоше / Яцык Г.А., Лукина К.А. // Материалы XII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2018» – 2018. – С.69.
8. Соловьева А.А. Количественная оценка специфической инфильтрации костного мозга при болезни Гоше с помощью метода Диксона / Яцык Г.А., Пономарев Р.В., Лукина К.А., Лукина Е.А. // Сборник тезисов «Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов 2018» – 2018. – С.146.
9. Соловьева А. А. Дифференциальная диагностика лучевой картины туберкулезного сакроилеита и специфического поражения костной системы при болезни Гоше на примере клинического случая / Пономарев Р. В., Лукина К. А., Мамонов В. Е., Хоменко В. А., Костина И. Э., Яцык Г.А., Лукина Е. А. // Терапевтический архив – 2019. – Т.91. – №.1. – С.84-88.
10. Соловьева А.А. Лучевая семиотика поражений костно-суставной системы при болезни Гоше I типа: современный взгляд / Лукина К. А., Яцык Г. А. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – Т.100. – №.1. – С.15-26.
11. Соловьева А.А. Обратимые и необратимые изменения костно-суставной системы при болезни Гоше I типа / Яцык Г.А., Пономарев Р.В., Лукина К.А., Костина И.Э., Мамонов В.Е., Лукина Е.А. // Гематология и трансфузиология. – 2019. – Т.64. – №.1. – С.49-59.
12. Соловьева А.А. Возможности метода Диксона в проведении оценки специфической инфильтрации костного мозга при болезни Гоше / Яцык Г.А., Пономарев Р.В., Лукина К.А., Лукина Е.А. // Материалы XIII всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2019» – 2019. – С.74-75.
13. Соловьева А.А. Оценка степени тяжести поражения костно-суставной системы при болезни Гоше / Яцык Г.А., Пономарев Р.В., Лукина К.А., Лукина Е.А. // Материалы XIII всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2019» – 2019. – С.75-76.

Список сокращений

БГ – болезнь Гоше
 ВИ – взвешенное изображение
 ЗФТ – заместительная ферментная терапия
 МР – магнитно-резонансная (-ый)
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 BMB-S – bone marrow burden score / балльная шкала «нагрузки» костного мозга
 mDIXON – магнитно-резонансный режим
 Ff – fat fraction / жировая фракция
 FOV – field of view / поле обзора
 Rg – рентгенограмма
 STIR – short time inversion recovery / инверсия-восстановление с коротким временем инверсии (импульсная последовательность)
 TE – echo time / время эхо
 TR – repetition time / время повторения