

МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ВЫЯВЛЕНИИ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ И КОСТНО-СУСТАВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ I ТИПА И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Медеников А.А., Выshedкевич Е.Д., Штенцель Р.Э., Ефимцев А.Ю., Машченко И.А., Безруких В.А., Салогуб Г.Н., Труфанов Г.Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России.
г. Санкт-Петербург, Россия.

Б олезнь Гоше является самой распространенной генетически детерминированной лизосомной болезнью накопления, обусловленной дефицитом фермента β -глюкозидазы, участвующего во внутрилизосомном расщеплении гликолипидов. В результате происходит их избыточное накопление в макрофагах с преобразованием последних в так называемые клетки Гоше, которые инфильтрируют ткани с развитой ретикулоэндотелиальной системой (костный мозг, печень и селезенка), вызывая их поражения.

Выраженные патоморфологические изменения при данном заболевании зачастую первично диагностируются при применении лучевых методов исследования. Кроме того, лучевые методы исследования играют ключевую роль в оценке эффективности лечения пациентов, получающих патогенетическую терапию.

Целью данной статьи является анализ и обобщение применяемых методов лучевой диагностики внутриорганных изменений при болезни Гоше I типа, включая современные технологии, описание их преимуществ и недостатков, а также определение наиболее универсального метода, позволяющего предоставить максимально исчерпывающую информацию о состоянии органов-мишеней как на этапе диагностики, так и в оценке эффективности лечения.

Ключевые слова: Болезнь Гоше, лучевая диагностика, магнитно-резонансная томография, костный мозг, висцеральные поражения, ферментозаместительная терапия.

Контактный автор: Медеников А.А., e-mail: delya0711@mail.ru

Для цитирования: Медеников А.А., Выshedкевич Е.Д., Штенцель Р.Э., Ефимцев А.Ю., Машченко И.А., Безруких В.А., Салогуб Г.Н., Труфанов Г.Е. Методы лучевой диагностики в выявлении висцеральных и костно-суставных изменений при болезни Гоше I типа и оценке эффективности лечения. REJR 2021; 11(2):46-67. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-46-67.

Статья получена: 16.10.20

Статья принята: 25.03.21

RADIODIAGNOSTIC METHODS IN IDENTIFYING VISCERAL AND OSTEO-ARTICULAR CHANGES IN GAUCHER DISEASE TYPE I AND IN EVALUATION OF TREATMENT EFFECTIVENESS

Medenikov A.A., Vyshedkevich E.D., Shtentsel' R.E., Efimtsev A.Yu., Maschenko I.A., Bezrukikh V.A., Salogub G.N., Trufanov G.E.

V.A. Almazov National medical research center. Saint-Petersburg, Russia.

G aucher disease is the most common genetically determined lysosomal storage disease caused by a deficiency of the β -glucosidase enzyme involved in the intra-lysosomal cleavage of glycolipids. As a result, they accumulate excessively in macrophages with the

transformation of the latter into the so-called Gaucher cells, which infiltrate the tissues with a developed reticuloendothelial system (bone marrow, liver and spleen), causing their damage. Severe pathomorphological changes in this disease are primarily diagnosed using radiation diagnostic methods, which play one of the key roles in assessing the effectiveness of treatment of patients receiving pathogenetic therapy.

The purpose of this review is to demonstrate the whole variety of methods of radiological diagnosis of intraorgan changes in Gaucher disease type I, including the most modern technologies, a description of their advantages and disadvantages, and the determination of a universal method that allows to provide the most comprehensive information about the state of target organs as at the stage of primary diagnosis and at the stage of evaluating the effectiveness of treatment.

Keywords: Gaucher disease, radiology, magnetic resonance imaging, bone marrow, visceral manifestations, enzyme replacement therapy.

Corresponding author: Medenikov A.A., e-mail: delya0711@mail.ru

For citation: Medenikov A.A., Vyshedkevich E.D., Shtentsel' R.E., Efimtsev A.Yu., Maschenko I.A., Bezrukikh V.A., Salogub G.N., Trufanov G.E. Radiodiagnostic methods in identifying visceral and osteo-articular changes in gaucher disease type I and in evaluation of treatment effectiveness. REJR 2021; 11(2):46-67. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-46-67.

Received: 16.10.20

Accepted: 25.03.21

Блезнь Гоше – наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. Возникновение заболевания связано с наследственным дефицитом фермента β -глюкозидазы (β -глюкоцереброзидазы), участвующего в ферментативном внутрилизосомном расщеплении гликолипидов, что приводит к накоплению в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы нерасщепленных гликолипидов. Данные аномальные макрофаги называются клетками Гоше, наиболее многочисленны они в костном мозге, печени и селезенке [1 – 3].

Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:40000 до 1:60000 у представителей всех этнических групп, но в популяции евреев ашкенази частота заболевания достигает 1:450 – 1:1000 [1, 4].

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Снижение или отсутствие активности глюкоцереброзидазы связано с мутацией гена данного фермента, локализуемого в регионе q21 на 1-й хромосоме. Обычно отмечается снижение активности фермента на 70–90% по сравнению с нормальным значением [5]. В гене глюкоцереброзидазы в настоящее время изучено более 300 вариантов мутаций, приводящих к развитию болезни, из которых наиболее распространены четыре – N370S, IVS2 (+1), 84GG, L444P, составляющие примерно 96% среди всех случаев заболевания [6].

Клинические и патоморфологические проявления при болезни Гоше I типа обусловлены накоплением аномальных макрофагов, в первую очередь, в ретикулоэндотелиальной системе костного мозга, селезенки и печени. Намного реже поражается легочный интерстиций. Клетки Гоше характеризуются рядом особенностей: имеют гораздо большую продолжительность жизни и в несколько раз крупнее нормальных клеток, а также обладают метаболической активностью в виде активации провоспалительных цитокинов, что является одним из звеньев патогенеза при повреждениях тканей и органов [7, 8].

В настоящее время выделяют три клинических типа болезни Гоше [9, 10]:

I тип – ненейропатический, является самым распространенным вариантом болезни (94%). Чаще диагностируется в раннем детстве и характеризуется хроническим течением, увеличением печени и селезенки, гематологическими расстройствами (анемия и тромбоцитопения), поражением костной системы, и отсутствием признаков поражения центральной нервной системы (ЦНС) [11 – 13]. Несмотря на выраженность висцеральных и гематологических проявлений, жалобы больных, в первую очередь, связаны с поражением костного мозга, встречающегося в среднем в 90% случаев [14].

II тип – острый нейропатический. Проявляется в первые месяцы жизни тяжелым и острым поражением ЦНС, которое

быстро прогрессирует и обычно приводит к летальному исходу в течение 2 лет [15, 16].

III тип – подострый нейронопатический. Развивается так же, как и острый нейронопатический тип в детском возрасте, но в более поздние сроки. Особенность данного варианта заключается в том, что вначале происходит поражение внутренних органов и костного мозга как при ненейропатическом типе, но в дальнейшем вовлекается ЦНС с развитием различной неврологической симптоматики [15, 16].

Диагностика болезни Гоше основывается на комплексном обследовании, включающем осмотр, анализ лабораторных показателей с оценкой активности β-глюкоцереброзидазы и ферментов, секретируемых клетками Гоше (фермент хитотриозидаза и глюкозилсфингозин), молекулярно-генетическое исследование для выявления типа мутации в гене глюкоцереброзидазы, а также применение лучевых методов исследования [17].

Выявление заболевания на ранних стадиях часто затруднено, что обусловлено вариабельностью клинических проявлений, их низкой специфичностью или бессимптомностью течения болезни [18]. Несмотря на выраженность висцеральных и гематологических проявлений, жалобы больных чаще всего связаны с поражением костно-суставной системы [9].

Данный факт свидетельствует о необходимости анализа и обобщения роли и значения современных лучевых методов исследования при болезни Гоше I типа, определении степени выраженности висцеральных и костно-суставных проявлений, оценке эффективности лечения, а также выявлении осложнений.

Лучевая диагностика поражений печени.

Патологические изменения печени могут носить диффузный и очаговый характер. Основным признаком патологической инфильтрации органа клетками Гоше является гепатомегалия. Объем печени при этом обычно в два раза превышает нормальные размеры (рис. 1) [19].

Для выявления данных изменений применяются ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) [20, 21].

Преимуществами УЗИ является относительная простота, неинвазивность и отсутствие ионизирующего излучения. По данным некоторых исследований, значения объемов печени, полученные при УЗИ, отличаются от истинных размеров, что повышает роль бо-

лее сложных методов, а именно КТ и МРТ, при которых имеется возможность построения объемных 3D-изображений для более точной оценки размеров органа [22, 23].

Очаговые поражения печени чаще характеризуются множественностью и гиперэхогенностью, но могут быть гипозоногенными или смешанной эхогенности при УЗИ (рис. 2) [24].

При МРТ узелки обычно имеют изо- или гипоинтенсивный по T1-взвешенным изображениям (ВИ) по отношению к паренхиме печени МР-сигнал и гиперинтенсивный на T2-ВИ. При исследовании с внутривенным введением как экстрацеллюлярных, так и гепатоспецифичных парамагнитных контрастных препаратов, на постконтрастных T1-ВИ не отмечается накопления контраста очаговыми скоплениями клеток Гоше, что часто помогает отличить их от фокальной нодулярной гиперплазии печени и различных видов опухолевого поражения [21, 24 – 26] (рис. 3).

По данным исследования с применением методики МР-диффузии для количественной оценки патологической инфильтрации печени была выявлена корреляция между снижением измеряемого коэффициента диффузии и тяжестью течения болезни [27].

Скопления клеток Гоше в печени за счет объемного воздействия и провоспалительной активности способствуют развитию ишемических и фиброзных изменений, а также могут привести к повышенному накоплению железа печенью. Поскольку данные изменения являются известными факторами риска развития гепатоцеллюлярного рака, скрининг этих состояний имеет особую важность при ведении пациентов с болезнью Гоше. Особенно это касается больных со спленэктомией в анамнезе, у которых фиброз печени и перегрузка железом наблюдаются чаще и в более тяжелой степени [28, 29].

Причина повышенного уровня ферритина в крови, накопления железа в печени и их взаимосвязь при болезни Гоше в настоящее время не определена. Однако известно, что их повышение более выражено у больных со спленэктомией [30]. Одной из причин этому может являться частое переливание крови у данной группы пациентов. Перегрузка железом является довольно редким проявлением болезни Гоше, и для его диагностики в настоящее время используется методика магнитно-резонансной T2*-релаксометрии печени с количественной оценкой избыточного накопления железа. Данная методика



Рис. 1 а (Fig. 1 а)

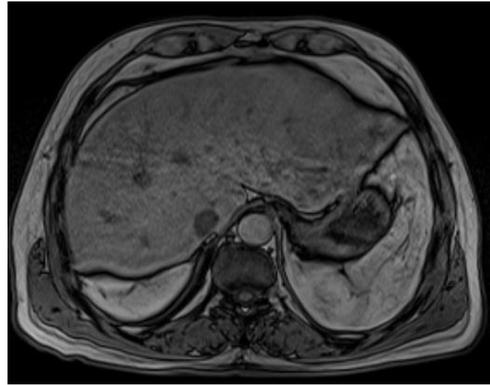


Рис. 1 б (Fig. 1 б)

Рис. 1. МРТ органов брюшной полости в аксиальной плоскости.

На T2-ВИ (а) и T1-ВИ (б) структура печени однородная, определяются признаки выраженной гепатомегалии.

Fig. 1. MR images of the abdominal organs in the axial plane.

On T2-WI (a) and T1-WI (b), the structure of the liver is homogeneous, signs of severe hepatomegaly are determined.



Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. УЗИ печени.

Паренхима печени неоднородная за счет наличия многочисленных гиперэхогенных очагов примерным диаметром 20 мм [24].

Fig. 2. Ultrasound of the liver.

Liver parenchyma is heterogeneous due to the presence of numerous hyperechoic foci with an approximate diameter of 20 mm [24].

основана на регистрации снижения интенсивности МР-сигнала ткани, насыщенной ионами трехвалентного железа. Для этого оценивается параметр время релаксации T2* при использовании импульсной последовательности градиентного эха. По результатам проведенных исследований определенное время релаксации T2* соответствует конкретным концентрациям железа, что позво-

ляет выявить перегрузку железа печенью у пациентов с болезнью Гоше [29, 31, 32] (рис. 4).

Для оценки фиброза печени наиболее часто применяется УЗИ с применением методики эластографии, основанной на зависимости скорости распространения сдвиговой волны в тканях от их жесткости – чем плотнее печень, тем быстрее распространяется в ней сдвиговая волна (рис. 5) [33].

Также для выявления фиброза печени активно стала использоваться современная методика МРТ – МР-эластография. При ее выполнении вплотную к боковой брюшной стенке в области печени присоединяется устройство, генерирующее механические волны заданной, фиксированной частоты (обычно между 40 и 120 Гц). Проводится получение градиент-эхо последовательности по мере прохождения механической волны через ткани печени, при этом градиенты синхронизированы с генерацией механических колебаний. Полученные фазо-контрастные изображения, отражающие прохождение механических волн, обрабатываются специальными математическими алгоритмами для генерации цветных карт жесткости тканей (эластограмм) (рис. 6) [33, 34].

В последние годы для оценки степени фиброза активно изучается относительно новый метод картирования макромолекулярной протонной фракции (МПФ) при МРТ. В основе метода лежит эффект переноса намагниченности между протонами свободной воды и протонами, связанными с мак-

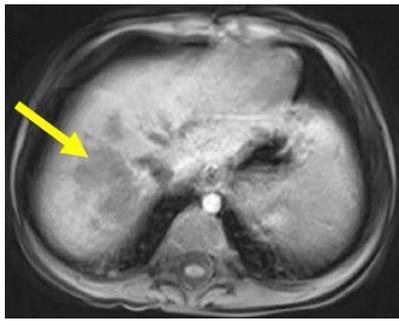


Рис. 3 а (Fig. 3 a)

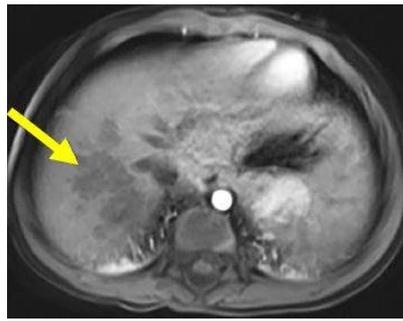


Рис. 3 б (Fig. 3 b)

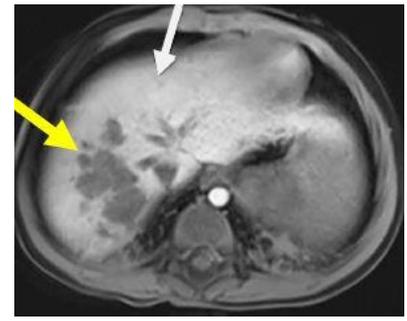


Рис. 3 в (Fig. 3 c)

Рис. 3. МРТ органов брюшной полости в аксиальной плоскости с применением гепатоспецифичного контрастного вещества.

На предконтрастном T1-ВИ в S8 сегменте печени визуализируются гипоинтенсивные участки неправильной формы с неровными нечеткими контурами (а), представляющие очаговые скопления клеток Гоше (желтая стрелка). На постконтрастных T1-ВИ (б) очаговые изменения печени не накапливают контрастный препарат. В отсроченную фазу сканирования (в) неизменённая паренхима печени активно накапливает гепатоспецифичное контрастное вещество (белая стрелка), очаговые изменения печени не накапливают контрастный препарат [25].

Fig. 3. MR images of the abdominal organs in the axial plane using hepatospecific contrast agent.

Hypointense areas of irregular shape with fuzzy contours are visualized on pre-Gd T1 in S8 segment of the liver (a), representing focal clusters of Gaucher cells (yellow arrow). There is no focal liver enhancement on post-Gd T1 images (b). Unchanged liver parenchyma (white arrow) enhances on the delayed scanning phase images (c), with unenhanced foci [25].



Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. МРТ органов брюшной полости в аксиальной плоскости с применением импульсной последовательности градиентного ЭХА.

На T2* GRE-ВИ в печени отмечаются признаки перегрузки железом, проявляющиеся резким снижением интенсивности МР-сигнала от ее паренхимы [32].

Fig. 4. GRE T2*-weighted MR images.

Axial image of a patient with severe iron overload demonstrates abrupt decrease in the liver signal intensity [32].



Рис. 5 (Fig. 5)

Рис. 5. УЗИ печени с применением методики эластографии сдвиговой волны.

Скорость распространения волны в зоне интереса 1,1 м/с, что соответствует фиброзу печени степени F2 [33].

Fig. 5. US of the liver using quantitative shear wave ultrasound elastography.

Wave propagation speed in the zone of interest is 1.1 m/s, which corresponds to liver fibrosis of the F2 degree [33].

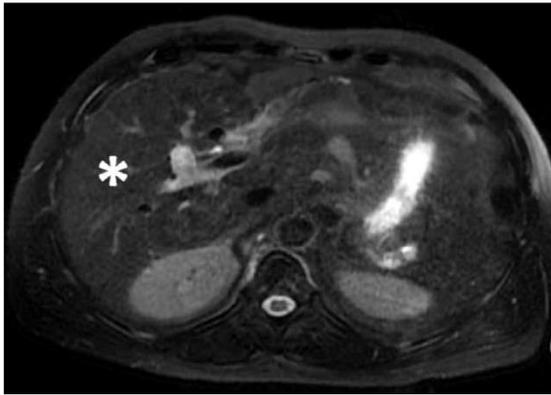


Рис. 6 а (Fig. 6 а)

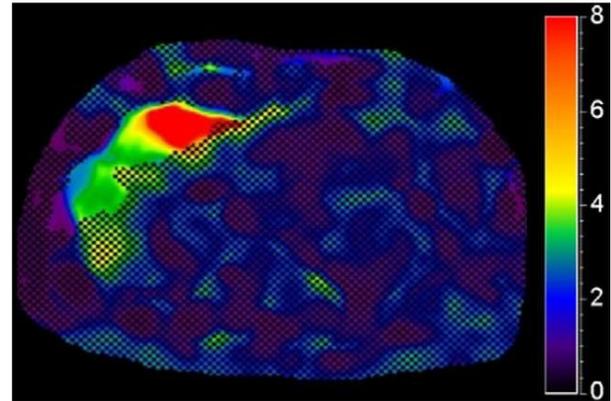


Рис. 6 б (Fig. 6 б)

Рис. 6. МРТ органов брюшной полости в аксиальной плоскости (а) и МР-эластограмма (б).

На T2-ВИ с последовательностью градиентного эха (а) структура паренхимы печени однородная, очаговых образований не определяется. На МР-эластограмме (б) в структуре печени имеются участки повышенной жесткости (красный цвет по шкале жесткости) [35].

Fig. 6. MR images of the abdomen, axial plane, and MR-elastogram.

T2, gradient echo pulse sequence (a): the structure of the liver parenchyma is homogeneous, no focal formations are detected. There are areas of increased rigidity in the liver structure (red on the color scale map) on the MR elastogram (b) [35].

ромолекулами коллагена, повышение продукции которого является основным гистопатологическим признаком фиброза печени. То есть, сигнал при сканировании регистрируется от обеих фракций, затем подается преднасыщающий импульс, который выключает протоны макромолекул и впоследствии регистрируется чистая вода. Суть метода заключается в построении карт МПФ на основе сырых данных сканирования с использованием специальных алгоритмов и программного обеспечения. Результаты исследований показали высокую корреляцию с данными гистологического исследования. Это делает метод быстрого картирования МПФ одним из перспективных в плане неинвазивной оценки фиброза печени и требует дальнейшего изучения для возможного внедрения в практику [36].

Лучевая диагностика поражений селезенки.

Патологические изменения в селезенке так же, как и в печени, могут проявляться диффузным поражением органа в виде только увеличения размеров или же очаговым поражением. В последнем случае в селезенке, помимо ее увеличения, обнаруживаются разнокалиберные фокусы скопления клеток Гоше и/или экстрамедуллярного гемопоэза, которые можно выявить с помощью УЗИ,

МРТ или КТ [37]. Размеры органа при этом могут быть увеличены в 5–15 раз, в редких случаях возможно увеличение в 50 раз, что является фактором риска возникновения инфарктов селезенки [38] (рис. 7).

При УЗИ очаговые изменения в селезенке, как и в печени могут быть гипо-, гиперэхогенными или смешанной эхогенности [39].

При КТ очаги имеют низкую плотность, менее интенсивно или вовсе не накапливают контрастное вещество, по сравнению с неизменной тканью селезенки. Иногда по периферии образования могут визуализироваться кальцинаты [9, 37] (рис. 8).

Наиболее достоверная оценка очаговых поражений в селезенке производится при МРТ. Интенсивность МР-сигнала на различных импульсных последовательностях зависит от патоморфологической структуры данных очагов. Большинство из них характеризуется изоинтенсивным сигналом на T1-ВИ и гипоинтенсивным на T2-ВИ, но также отмечаются узелки гиперинтенсивные и на T1-ВИ, и на T2-ВИ [24, 38] (рис. 9).

Кроме того, зачастую очаговые поражения характеризуются неоднородным МР-сигналом за счет гетерогенной структуры или гипоинтенсивным сигналом в центре и гиперинтенсивным по периферии на T2-ВИ и наоборот. Гиперинтенсивный на T2-ВИ МР-

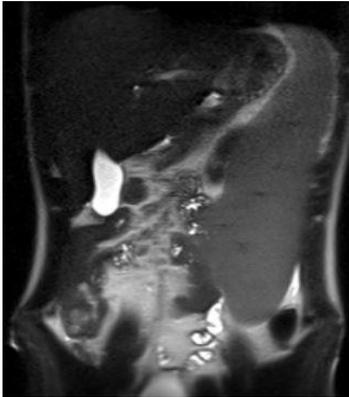


Рис. 7 а (Fig. 7 а)



Рис. 7 б (Fig. 7 б)

Рис. 7. МРТ органов брюшной полости.

На Т2-ВИ в корональной плоскости (а) и Т2-ВИ в аксиальной плоскости (б) структура печени и селезенки не изменена, отмечаются признаки резко выраженной спленомегалии.

Fig. 7. MR images of the abdomen.

T2, coronal plane (a) and T2, axial plane (b): the structure of the liver and spleen is unchanged, there are signs of the splenomegaly.

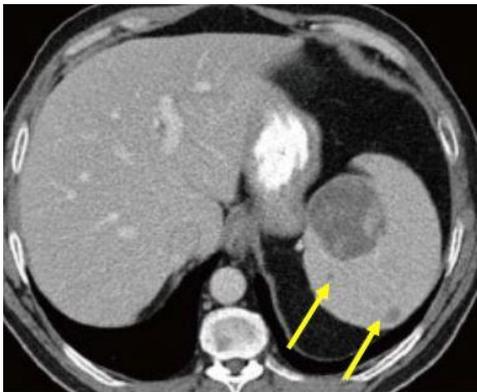


Рис. 8 а (Fig. 8 а)

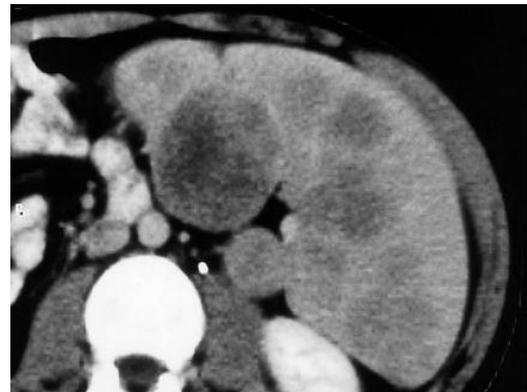


Рис. 8 б (Fig. 8 б)

Рис. 8. КТ органов брюшной полости в аксиальной плоскости в мягкотканном окне.

На изображениях без введения контрастного вещества (а) определяются разнокалиберные гиподенсные очаговые поражения селезенки [38]. На постконтрастных изображениях (б) в структуре увеличенной селезенки определяются очаговые образования, не накапливающие контрастный препарат [37].

Fig. 8. CT scans of abdomen, axial plane, soft tissue window.

Various-sized hypodense focal lesions of the spleen are determined on non-contrast images without contrast enhancement (a) [38]. On post-contrast images (b), there are non-enhancing focal lesions in the structure of the enlarged spleen [37].

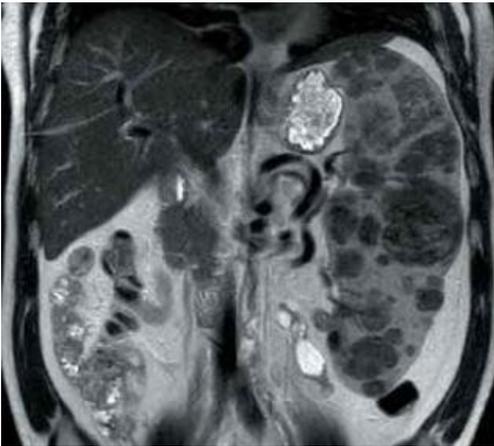


Рис. 9 а (Fig. 9 а)

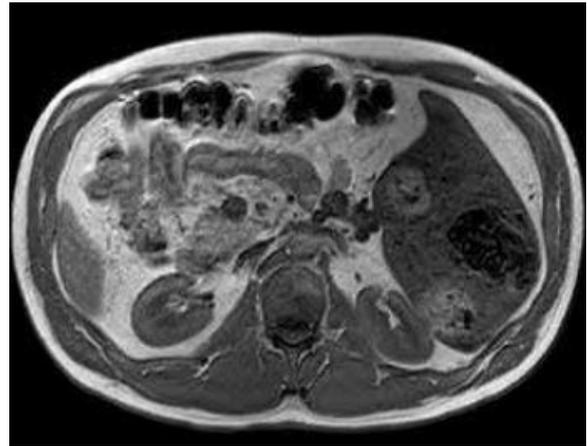


Рис. 9 б (Fig. 9 б)

Рис. 9. МРТ органов брюшной полости.

На T2-ВИ в корональной плоскости (а) и T1-ВИ в аксиальной плоскости (б) в структуре резко увеличенной селезенки определяются множественные разнокалиберные очаги округлой формы, неоднородной структуры [21].

Fig. 9. MR images of the abdomen.

T2, coronal plane (a) and T1, axial plane (b): there are multiple lesions of different size, round shape, heterogeneous structure in a spleen tissue [21].

сигнал чаще соответствует «красным» узлам скопления клеток Гоше с наличием расширенных синусоидов, обнаруживаемых при гистологическом исследовании. Гипоинтенсивный сигнал на T2-ВИ соответствует «белым» узлам, в которых при патологоанатомическом исследовании обнаруживаются только клетки Гоше [37].

Лучевая диагностика поражений легких.

Редким проявлением болезни Гоше I типа является поражение легких, которое встречается у 1–2% больных преимущественно с выраженными висцеральными и костно-суставными проявлениями, и со спленэктомией в анамнезе [24].

Патологические изменения не специфичны, характеризуются поражением легочного интерстиция и сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии, и могут наблюдаться при сопутствующих заболеваниях, не связанных с болезнью Гоше [9, 24, 38].

При классической цифровой рентгенографии органов грудной клетки изменения выявляются редко. Более информативно применение КТ высокого разрешения. На томограммах определяется утолщение междолькового и внутридолькового интерстиция, стенок бронхов, а также могут выявляться фокусы уплотнения легочной ткани по типу

«матового стекла». Считается, что изменения в легких являются вторичными по отношению к прямой инфильтрации клетками Гоше легочного интерстиция [40] (рис. 10).

Лучевая диагностика поражений костно-суставной системы.

Поражение костной системы является одним из основных факторов, ухудшающих качество жизни пациентов при болезни Гоше, и характеризуется разнообразием проявлений [41]. Определение патофизиологических механизмов ее поражения до сих пор является дискуссионным вопросом.

Наиболее изученными являются следующие механизмы изменения костной системы: объемное воздействие инфильтрации костной ткани клетками Гоше и их способность индуцировать провоспалительную активность окружающих клеток. В результате этих процессов происходит нарушение остеогенеза, развитие остеопении, истончение кортикального слоя кости и формирование остеолитических очагов [12, 42]. Кроме того, к предрасполагающим факторам развития остеонекроза относят повреждающее действие цитокинов и хемокинов на эндотелий сосудов с развитием гиперкоагуляции, а также ишемию в результате повышенного внутрикостного давления при инфильтрации костного мозга [43].

Для болезни Гоше характерна опреде-



Рис. 10 (Fig. 10)

Рис. 10. КТ высокого разрешения органов грудной клетки в легочном окне в аксиальной плоскости.

Определяется утолщение внутрислобкового и меж-долькового интерстиция обоих легких, а также мелкие центрилобулярные узелки [24].

Fig. 10. High-resolution CT images of the chest organs, aortopulmonary window, axial plane.

Thickening of the intralobular and interlobular interstitium of both lungs, as well as small centrilobular nodules are determined [24].

ленная динамика поражения костной системы: на ранних стадиях чаще поражается осевой скелет, а затем уже изменения появляются в длинных трубчатых костях, где они распространяются в дистальном направлении, дистальные эпифизы при этом могут не вовлекаться в процесс [12].

Для полноценной оценки поражения костно-суставной системы применяются рентгенография, МРТ, двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (DEXA) и радионуклидные методы [41].

Классическая рентгенография по-прежнему является одним из первичных методов визуализации, позволяющим заподозрить болезнь Гоше и сориентировать другие, более информативные методы лучевой диагностики для сканирования определенной области костной системы [38].

Недостатком данного метода является то, что он высокоинформативен для выявления уже грубых изменений костной ткани. К ним относятся колбообразная деформация дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей (колба Эрленмейера); неоднородность костной ткани, обусловленная участками осте-

опении, окруженными склерозом; асептический некроз, возникающий чаще в головках бедренных костей (реже поражаются тела позвонков и головки плечевых костей); патологические переломы, вследствие истончения кортикального слоя [9, 41] (рис. 11, 12).

Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA) является методом выбора для оценки остеопении и минеральной плотности костей. [38, 41].

КТ служит дополнением к классической рентгенографии при необходимости оценить сложные переломы костей при болезни Гоше [9, 38, 41].

Радионуклидная диагностика наряду с МРТ так же может использоваться для оценки состояния костного мозга. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -коллоидом серы применялась для косвенной оценки инфильтрации костного мозга [44]. Данный радиофармпрепарат (РФП) интенсивно поглощается неизмененным костным мозгом, тогда как участки костного мозга, инфильтрированные клетками Гоше, относительно слабо накапливали РФП (рис. 13).

Сцинтиграфия с применением ^{99m}Tc -sestamibi рассматривается как метод прямой оценки инфильтрации костного мозга, который основан на интенсивном поглощении РФП клетками Гоше, в то время как интактный костный мозг поглощает его относительно слабо [45, 46].

В настоящее время даже при наличии МРТ данный метод может быть полезным при исследовании детей для разграничения патологической инфильтрации и неизмененного красного костного мозга. Однако в педиатрической практике, в связи с наличием ионизирующего излучения, его применение сильно ограничено [47].

Сцинтиграфия скелета с использованием ^{99m}Tc -метилendifосфоната и лейкоцитов, меченных индием-111, при болезни Гоше может быть полезна при диагностике так называемых «костных кризов». Последние возникают преимущественно в детском и подростковом возрасте и проявляются в виде приступов сильнейшей боли в костях с лихорадкой и лейкоцитозом, что может имитировать картину остеомиелита. Выполнение сцинтиграфии в течение 1–3 дней от начала криза продемонстрирует низкое поглощение РФП пораженным участком в кости в отличие от остеомиелита, когда наблюдается гиперметаболизм РФП инфицированной костной тканью [9, 41].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) стала более доступной в последние го-



Рис. 11 а (Fig. 11 а)

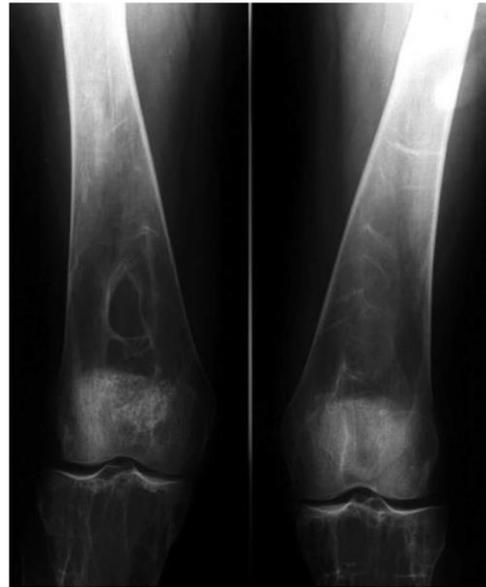


Рис. 11 б (Fig. 11 б)

Рис. 11. Рентгенограммы бедренных костей в прямой проекции.

Булавовидная деформация дистальных метадиафизов бедренных костей с расширением костномозговых каналов по типу колб Эрленмейера (а) [38]. Неоднородность костной ткани в дистальных отделах бедренных в виде чередования участков разрежения и склероза (б) [12].

Fig. 11. Femur X-ray, anteroposterior projection.

Deformation of the distal metadiaphysis of the femur with the expansion of the bone marrow canals, like Erlenmeyer flasks, is detected (a) [38]. Heterogeneity of bone tissue in the distal femoral regions in the form of alternating sections of rarefaction and sclerosis (b) [12].



Рис. 12 а (Fig. 12 а)



Рис. 12 б (Fig. 12 б)

Рис. 12. Рентгенограммы тазобедренных суставов в прямой проекции.

Признаки деформирующего остеоартроза левого тазобедренного сустава в результате асептического некроза головки левой бедренной кости (а) [38]. Патологический подвертельный перелом бедренной кости со смещением и вклиниванием отломков, деформация проксимального отдела диафиза бедренной кости за счет расширения костномозгового канала (б) [12].

Fig. 12. Hip joints X-ray in anteroposterior projection.

Osteoarthritis of the left hip joint, as a result of aseptic necrosis of the right femoral head (a) [38]. Pathological subtrochanteric fracture of the femur with displacement and wedging of fragments, deformation of the proximal part of the femoral diaphysis due to the expansion of the medullary canal (b) [12].

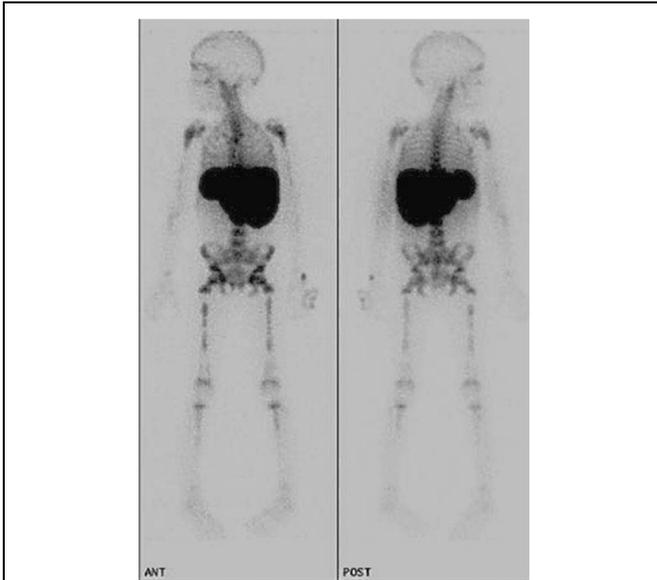


Рис. 13 (Fig. 13)

Рис. 13. Сцинтиграммы ребенка 6 лет с ^{99m}Tc-коллоидом серы.

Выраженная спленомегалия с повышенным накоплением РФП печенью и селезенкой, а также определяется снижение захвата РФП костным мозгом обеих бедренных костей [24].

Fig. 13. ^{99m}Tc-sulfur colloid bone marrow scan of a 6-year-old child.

There is splenomegaly with abnormal increased uptake in the liver and spleen along with the decrease in marrow activity with areas of total absence of activity of both femurs [24].

ды, но широкого применения для оценки костных изменений при болезни Гоше этот метод не нашел. Связано это с низкой специфичностью выявленных изменений, так как РФП, используемые при ПЭТ, активно поглощаются как зонами остеонекроза, так и участками опухолевого поражения и воспаления [38].

В настоящее время одним из наиболее информативных методов неинвазивной оценки состояния костного мозга является МРТ. Данный метод позволяет определить соотношение жирового и клеточного компонента в костном мозге, локализацию и распространенность таких патологических изменений, как инфильтрация, ишемия костного мозга (отек, остеонекроз), остеолитический перелом и внутрикостные гематомы [48].

Специфическая инфильтрация костно-

го мозга клетками Гоше может носить как очаговый, так и диффузный характер. У взрослых эти изменения на МР-томограммах проявляются снижением интенсивности сигнала от желтого костного мозга на T1-ВИ и T2-ВИ, тогда как в норме он повышен. На импульсной последовательности инверсии – восстановления с коротким время-эхо (STIR-short time inversion recovery). МР-сигнал от участков инфильтрации может быть незначительно повышен. При выраженной степени инфильтрации интенсивность сигнала от пораженного желтого костного мозга может быть ниже, чем от мышечных структур [41, 48, 49] (рис. 14).

Оценка инфильтрации костного мозга у детей осложняется тем, что нормальный красный костный мозг так же, как и зоны инфильтрации, обладает низкой интенсивностью сигнала на T1-ВИ и T2-ВИ. В таких случаях, по данным некоторых исследований, может быть полезна МР-диффузия, при проведении которой определяется истинное ограничение диффузии от зон выраженной инфильтрации [50].

Ишемические изменения костного мозга от степени обратимого трабекулярного отека до необратимого остеонекроза имеют характерный вид на МР-томограммах. Отек характеризуется пониженным МР-сигналом на T1-ВИ и повышенным на STIR, T2-ВИ и PD с жироподавлением [12, 48] (рис. 15).

При отсутствии лечения или его низкой эффективности данный процесс может перерасти в картину остеонекроза, проявляющегося участками неправильной формы с нечеткими и неровными «географическими» контурами, гиперинтенсивными на T2-ВИ с программой жироподавления, STIR, и гипоинтенсивными на T1-ВИ. Ишемические изменения костного мозга в области эпифизов принято называть кортико-медулярным (асептическим) остеонекрозом, а в области диафиза и метафизов – медулярным остеонекрозом или костным инфарктом [48, 49] (рис. 16).

Постинфарктный остеосклероз на МР-томограммах определяется как зона низкого сигнала во всех импульсных последовательностях в зоне ранее развившегося остеонекроза [41, 48, 49] (рис. 17).

При выраженной перестройке и истончении костной ткани могут формироваться участки остеолитических изменений, которые на МР-томограммах визуализируются как одно- или многокамерные кистовидные полости округлой формы, с ровными четкими контурами, заполненные жидкостным содержимым и отграниченные от окружаю

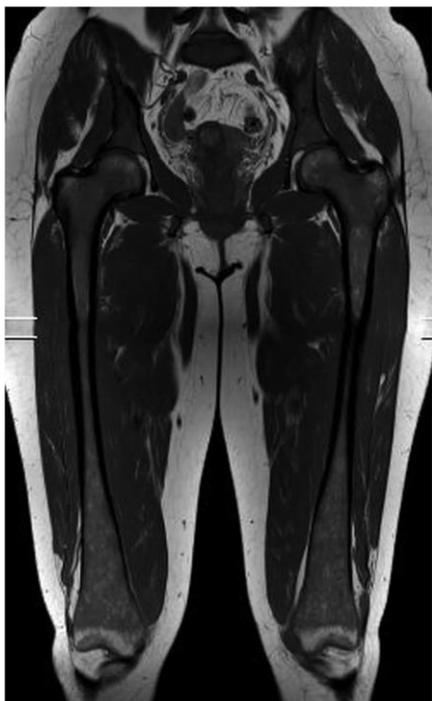


Рис. 14 а (Fig. 14 a)

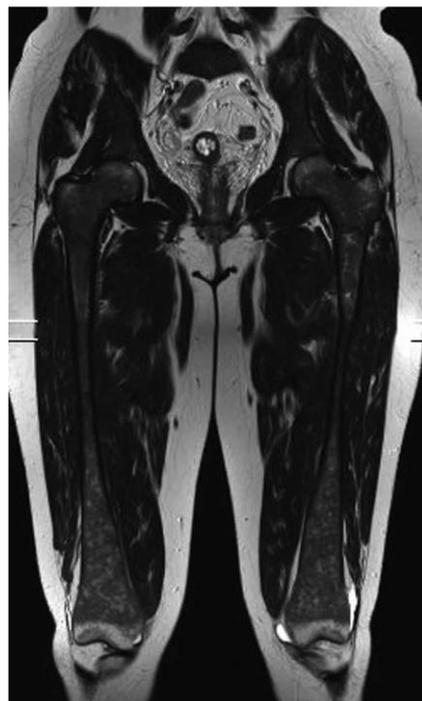


Рис. 14 б (Fig. 14 b)

Рис. 14. МРТ бедренных костей в корональной плоскости.

На T1-ВИ (а) и T2-ВИ (б) визуализируется выраженное гомогенное снижение интенсивности МР-сигнала от бедренных костей и костей таза за счет инфильтрации костного мозга, не распространяющейся на дистальные эпифизы бедренных костей [12].

Fig. 14. MR images of the femurs, coronal plane.

T1 (a) and T2 (b): a pronounced homogeneous decrease of MR signal intensity of femurs and pelvic bones due to the infiltration of the bone marrow, which does not extend to the distal epiphyses of the femurs [12].

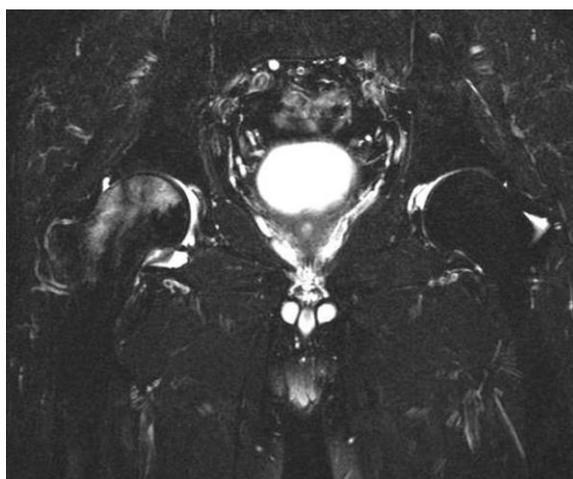


Рис. 15 (Fig. 15)

Рис. 15. МРТ тазобедренных суставов в корональной плоскости с применением импульсной последовательности STIR.

В структуре головки и шейки правой бедренной кости визуализируется зона выраженного трабекулярного отека костного мозга [12].

Fig. 15. MR images of the hip joints in the coronal plane, STIR.

An area of trabecular bone marrow edema is visualized in the structure of the head and neck of the right femur [12].

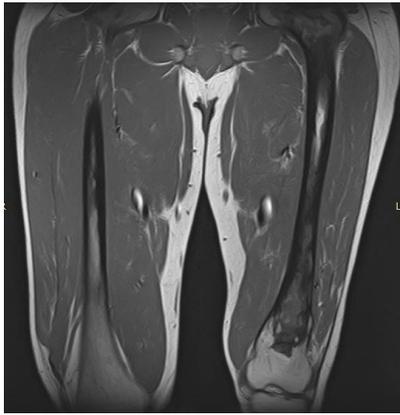


Рис. 16 а (Fig. 16 а)

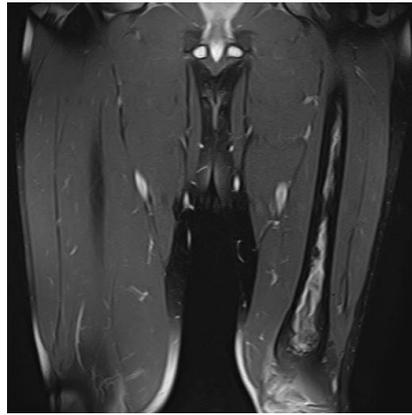


Рис. 16 б (Fig. 16 б)

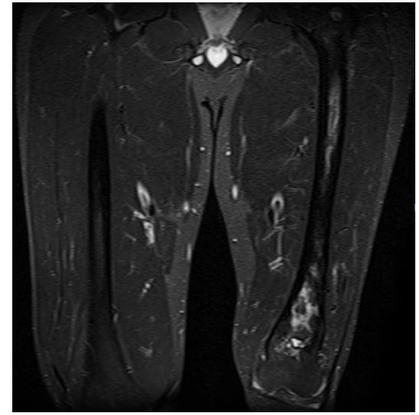


Рис. 16 в (Fig. 16 с)

Рис. 16. МРТ бедренных костей в корональной плоскости.

Визуализируется обширная зона медуллярного остеонекроза левой бедренной кости, проявляющаяся участками с нечеткими и неровными географическими контурами, неправильной формы, гипоинтенсивные на T1-ВИ (а), гиперинтенсивные на T2-ВИ с жироподавлением (б) и STIR-ВИ (в).

Fig. 16. MR images of the femur in the coronal plane.

A large area of medullary osteonecrosis of the left femur is seen, manifested by areas with fuzzy and uneven geographic contours, irregular shape, hypointense on T1 (a), hyperintense on T2 with fat saturation (b) and STIR (c).



Рис. 17 а (Fig. 17 а)

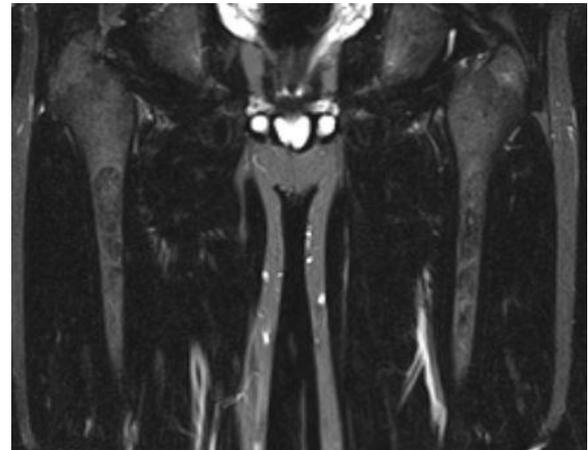


Рис. 17 б (Fig. 17 б)

Рис. 17. МРТ бедренных костей в корональной плоскости.

Визуализируются зоны постинфарктного остеосклероза в диафизах обеих бедренных костей, проявляющиеся снижением интенсивности МР-сигнала на T1-ВИ (а) и STIR -ВИ (б).

Fig. 17. MR images of the femur, coronal plane.

Areas of postinfarction osteosclerosis in the diaphysis of both femurs, manifested by a decrease MR signal intensity on T1 (a) and STIR (c).

щей костной ткани низкоинтенсивной зоной оссификации [41, 48, 49] (рис. 18).

Внутрикостные гошеромы – опухолеподобные массивные участки деструкции кости, представляющие собой скопление клеток Гоше и крови. На МР-томограммах определяются как многоузловые зоны деструкции кости сливного характера, неправильной формы, с неровными нечеткими контурами, заполненные содержимым с геморрагическими включениями (изоинтенсивные на T1-ВИ и негомогенные изо-/гиперинтенсивные на T2-ВИ) и сопровождающиеся неравномерным истончением кортикального слоя кости с возможным развитием патологических переломов [12, 48] (рис. 19).

По характеру изменений костей при лучевой диагностике выделяют обратимые и необратимые [12].

К первой группе относят специфическую инфильтрацию костного мозга, трабекулярный отек, остеопению и остеопороз. Во вторую группу входят остеонекроз, вторичный остеоартроз, остеосклероз, остеолитизис, внутрикостные гошеромы, патологические переломы и деформации костей (в том числе, по типу колб Эрленмейера) [12, 38].

Помимо вышеописанных методик качественной оценки поражения костного мозга по МР-томограммам существуют также способы для полуколичественной и количественной оценки. К ним относится система стадирования Розенталя, классификация Терка, шкала Дюссельдорфа, шкала «нагрузки» костного мозга (BMB-S – bone marrow burden score), метод Диксона и протонная МР-спектроскопия [9, 38].

Шкала Дюссельдорфа была разработана М. Маас соавторами в 2002 г. и представляет собой систему оценки степени тяжести поражения костно-суставной системы при болезни Гоше на основании количества пораженных сегментов нижних конечностей, выявленных при МРТ [48].

Согласно данной методике, конечности разделены на 8 сегментов, при этом сегмент считается пораженным, когда измененный МР-сигнал охватывает более трети сегмента. Тяжесть заболевания определяется балльной системой, где 1 балл соответствует 1 пораженному сегменту (максимально = 8 баллов). При использовании шкалы Дюссельдорфа была выявлена прямо пропорциональная зависимость между суммой баллов и частотой выявления необратимых изменений костного мозга [46].

Шкала «нагрузки» костного мозга – BMB-S является наиболее широко используемой и проверенной для полуколичественной

оценки поражения костного мозга [46]. Подсчет баллов проводится по T1-ВИ и T2-ВИ на сагиттальных изображениях поясничного отдела позвоночника и корональной плоскости бедренных костей на основании определения отношения интенсивности МР-сигнала от костного мозга к МР-сигналу от межпозвонкового диска, пресакрального жира (для поясничного отдела позвоночника) и подкожного жира (для бедренных костей). Кроме того, баллы начисляются в зависимости от характера поражения и его локализации [51].

Для поясничного отдела позвоночника: от 0 до 3 баллов для T1-ВИ (0 – слабогиперинтенсивный, 1 – изоинтенсивный, 2 – слабогипоинтенсивный, 3 – гиперинтенсивный), от 0 до 2 баллов для T2-ВИ (0 – изоинтенсивный, 1 – слабогипоинтенсивный, 2 – гипоинтенсивный), от 1 до 3 баллов в зависимости от характера поражения (1 – очаговый, 2 – диффузный, 3 – отсутствие жира вокруг центральной вены позвонка).

Для бедренных костей: 0–3 баллов для T1-ВИ (0 – слабогиперинтенсивный или изоинтенсивный, 1 – слабогипоинтенсивный, 2 – гипоинтенсивный, 3 – смешанный тип), от 0 до 2 баллов по T2-ВИ (0 – изоинтенсивный, 1 – диффузный слабогиперинтенсивный, 1 – небольшие гиперинтенсивные фокусы, 2 – обширные гиперинтенсивные фокусы) и 1–3 балла в зависимости от локализации поражения (1 – диафизы бедренных костей, 2 – проксимальные эпифизы, 3 – дистальные эпифизы).

Суммарное количество баллов равно 16 (8 – поясничный отдел и 8 – для обеих бедренных костей). Высокий общий балл соответствует более тяжелому поражению костного мозга.

Метод Диксона или количественная визуализация химического сдвига (QCSI – Quantitative chemical shift imaging) разработан W. Thomas Dixon в 1984 году. Физической основой является разделение сигналов от разных тканей по их различиям в химических сдвигах, используя разные параметры время–эхо. Использовать разные значения время–эхо необходимо для получения сигналов от воды и жира в момент, когда их поперечные намагниченности находятся либо в фазе, либо в противофазе, в результате чего сигналы будут регистрироваться либо от воды, либо от жира [48]. Полученные «жировые изображения» с помощью постобработки с использованием специального программного обеспечения можно преобразовать в карты жировой фракции, выделить на них зону интереса и оценить содержания жира в процентах (рис. 20).

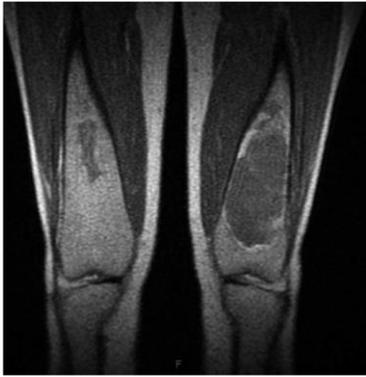


Рис. 18 а (Fig. 18 а)

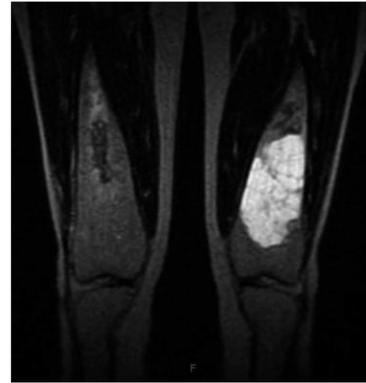


Рис. 18 б (Fig. 18 б)

Рис. 18. МРТ бедренных костей в корональной плоскости.

В метадиафизе левой бедренной кости, определяется многокамерное кистовидное образование, заполненное жидкостным содержимым, гипоинтенсивное на T1-ВИ (а) и гиперинтенсивное на T2-ВИ с жироподавлением (б), окруженное зоной остеосклероза. В дистальных отделах диафиза правой бедренной кости определяется участок постинфарктного остеосклероза [12].

Fig. 18. MR images of the femur in the coronal plane.

Multilocular cystic in the metadiaphysis of the left femur, surrounded by an area of osteosclerosis, hypointense on T1 (a), hyperintense on T2 with fat saturation (b). The site of postinfarction osteosclerosis is determined in the distal diaphysis of the right femur [12].



Рис. 19 а (Fig. 19 а)



Рис. 19 б (Fig. 19 б)

Рис. 19. МРТ бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов в корональной плоскости.

На T1-ВИ (а) и T2-ВИ (б) визуализируются многоузловые образования сливного характера, представляющие собой внутрикостные гошевромы, неправильной формы, с неровными нечеткими контурами, вызывающие вздутие, деформацию и множественные патологические переломы бедренных костей (больше правой). Также имеется выраженная деформация головок бедренных костей [Соловьева А.А. Характеристика и мониторинг изменений костно-суставной системы у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа: дисс. ... канд. мед. наук/Москва, 2019. 93 с.].

Fig. 19. MR images of the femur, hip and knee joints, coronal plane.

T1 (a) and T2 (b) show multinodular lesions of a confluent nature, which are intraosseous goshieromas, of irregular shape, with uneven fuzzy contours, causing swelling, deformity and multiple pathological fractures of the femur (basically of the right). They cause swelling, deformation and multiple pathological fractures of the femur. There is also a deformation of the femoral heads. [Solovyova A.A. Characterization and monitoring of changes in the osteoarticular system in adults with type I Gaucher disease: diss. ... Candidate of Medical Sciences / Moscow, 2019. 93 p.].

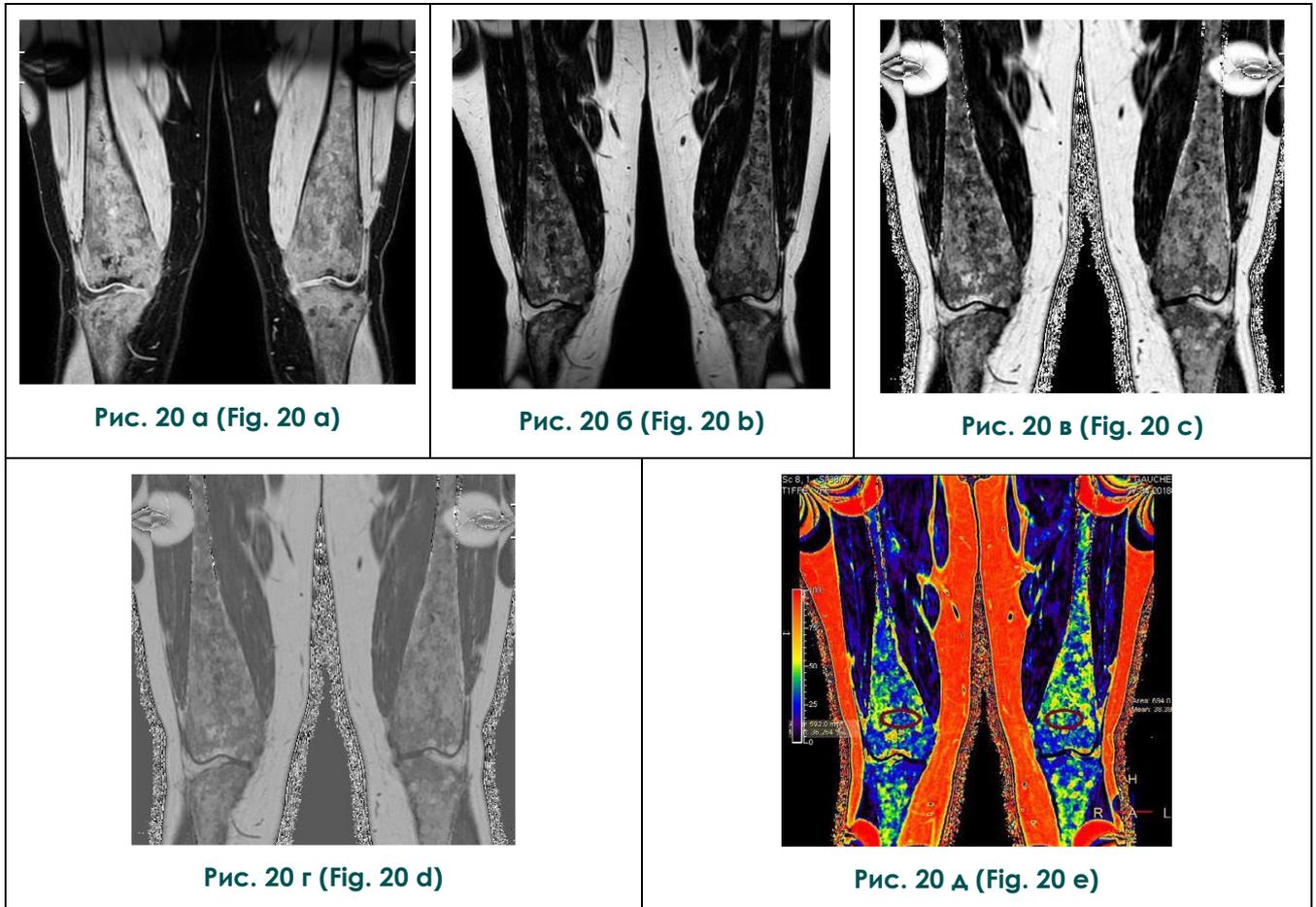


Рис. 20. МРТ бедренных костей с использованием режима mDIXON.

При постпроцессиновой обработке получены наборы изображений с визуализацией МР-сигнала только от воды (а), только от жира (б), синфазные изображения (в), антифазные изображения (в) и цветные карты (д), на которых в костном мозге дистальных отделов бедренных костей определяется снижение фракции жира до 36% в пределах зоны интереса (красные овалы) [Соловьева А.А. Характеристика и мониторинг изменений костно-суставной системы у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа: дисс. ... канд. мед. наук/Москва, 2019. 49 с.].

Fig. 20. MR images of the femurs, mDIXON mode.

The After postprocessing, the sets of images of the MR signal only from water (a), only from fat (b), in-phase images (c), antiphase images (c) and color maps (e) were obtained, on which in the bone marrow of the distal regions femoral bones are determined by a decrease in the fraction of fat up to 36% within the zone of interest (red ovals) [Solovyova A.A. Characterization and monitoring of changes in the osteoarticular system in adults with type I Gaucher disease: diss. ... Candidate of Medical Sciences / Moscow, 2019. 49 p.].

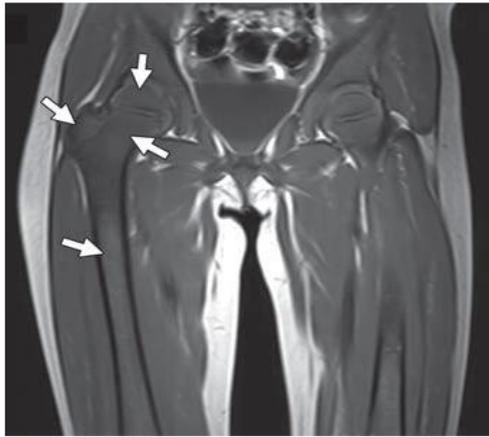


Рис. 21 а (Fig. 21 а)

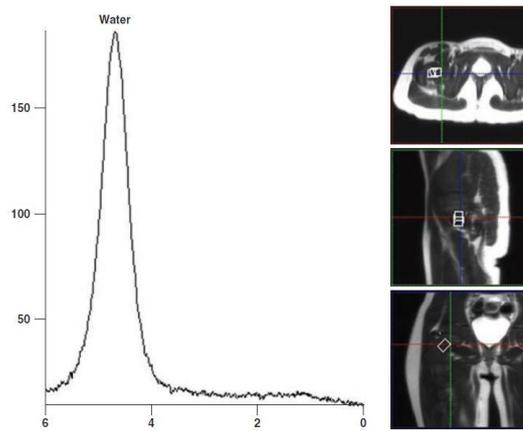


Рис. 21 б (Fig. 21 б)

Рис. 21. МРТ бедренных костей в корональной плоскости с применением МР-спектроскопии.

На T1-ВИ (а) определяется выраженная патологическая инфильтрация проксимальных отделов правой бедренной кости и резко сниженная фракция жира на этом уровне на спектрограммах (б) [54].

Fig. 21. MR images of the femurs, coronal plane, MR spectrometry.

T1 (a) demonstrate certain pathological infiltration of the proximal parts of the right femur and a well reduced fat fraction at this level in spectrograms (b) [54].

Исследования показали, что низкая фракция жира в костном мозге, измеренная с помощью метода Диксона, соответствует более выраженным клиническим проявлениям болезни и более частому развитию необратимых поражений костно-суставной системы [51, 52].

Недостатками данного метода является его сложность и не повсеместная доступность, хотя в настоящее время данный фактор постепенно утрачивает свое значение [12, 48, 52].

В последнее время для количественной оценки содержания жира в костном мозге рассматривается метод одновоксельной протонной МР-спектроскопии, основанной на определении усреднённых значений пиков протонов жировой ткани в зоне интереса [53]. При его использовании была выявлена высокая корреляция с результатами, полученными при определении содержания жира в костном мозге методом Диксона (рис. 21) [54].

Оценка эффективности лечения болезни Гоше с помощью лучевых методов исследования.

В начале 1990-х годов пациентам с болезнью Гоше было доступно только симптоматическое лечение или хирургическое вмешательство (спленэктомия и эндопротезирование суставов).

С 1994 года основным методом лечения стала ферментная заместительная терапия (ФЗТ), целью которой является уменьшение симптомов заболевания, предотвращение необратимых патологических изменений, особенно в костной системе, нормализация функций пораженных органов [55].

Альтернативным методом лечения является субстратснижающая терапия препаратами, оказывающими ингибирующее действие на глюкозилцерамидсинтазу, что приводит к уменьшению накопления нерасщепленных гликолипидов в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы [10, 55].

Одним из важнейших этапов мониторинга пациентов с болезнью Гоше для оценки эффективности лечения является применение лучевых методов исследования, благодаря которым стало возможным определить динамику висцеральных и костно-суставных проявлений и выявить осложнения на раннем этапе их развития.

Висцеральные и гематологические проявления болезни Гоше относительно быстро реагируют на заместительную терапию. Повышение показателей клеточного состава крови наблюдается уже через 6–12 месяцев от начала ФЗТ. Размеры печени и селезенки могут уменьшиться примерно на 50% в течение первых 2 лет, но редко нормализуются даже при длительном лечении [56]. Положи-

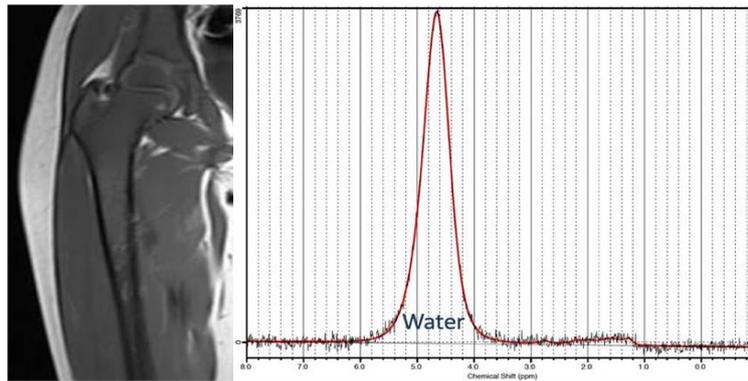


Рис. 22 а (Fig. 22 а)

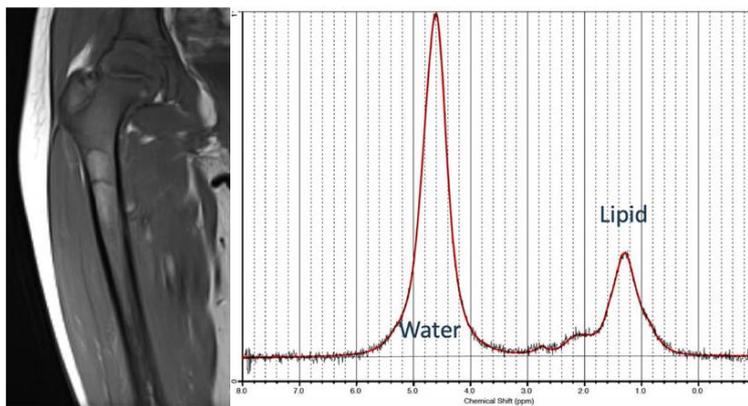


Рис. 22 б (Fig. 22 б)

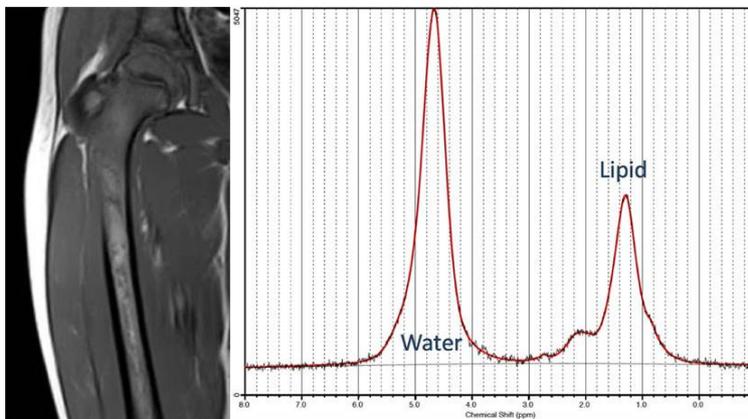


Рис. 22 в (Fig. 22 с)

Рис. 22. МРТ правой бедренной кости в корональной плоскости с применением МР-спектрометрии.

На T1-ВИ определяется выраженная патологическая инфильтрация проксимальных отделов бедренной кости и резко сниженная фракция жира на этом уровне на спектрограммах (а), постепенный регресс патологической инфильтрации костного мозга с повышением содержания жира через 1 год (б) и 2 года (в) после начала ФЗТ [9].

Fig. 22. MR images of the right femur, coronal plane, MR spectrometry.

T1 images reveal a definite pathological infiltration of the proximal femur and a reduced fat fraction at this level on the spectrograms (a), a gradual regression of pathological bone marrow infiltration with an increase in fat tissue in 1 year (b) and 2 years (c) after the onset ERT [9].

тельная динамика патологических изменений в легких медленная, во многих случаях регресса не наступает [57].

На фоне ФЗТ уменьшение степени выраженности и распространенности обратимых изменений костного мозга наблюдается обычно не раньше, чем через 12 месяцев от начала терапии. При этом положительная динамика у пациентов без спленэктомии идет более быстрыми темпами по сравнению с пациентами, у которых была удалена селезенка. Необратимые же изменения костно-суставной системы по данным литературы резистентны к патогенетической терапии [58] (рис. 22).

Заключение.

Для оценки висцеральных и костно-суставных изменений при болезни Гоше I типа чаще используются комбинации различных методов лучевой диагностики, так как ни один из них в рутинной практике не дает исчерпывающей информации. Это в первую очередь связано с большой вариабельностью патоморфологических изменений органов и тканей и соответствующей ей лучевой семиотики.

В настоящее время применение стандартных импульсных последовательностей (T1-ВИ, T2-ВИ и STIR) и более современных опций МРТ (МР-спектроскопия и метод Диксона) позволяют качественно выявить признаки патологической инфильтрации в пече-

ни, селезенке и костном мозге и определить количественные значения жировой фракции в них. Это дает возможность установить степень тяжести заболевания, оценить эффективность проводимого лечения, а при помощи МР-эластометрии и МР-релаксометрии выявить такие осложнения, как фиброз печени и перегрузка ее железом. Наряду с этим, отсутствие ионизирующего излучения делает МРТ наиболее универсальным из всех методов лучевой диагностики для оценки поражения органов мишеней при болезни Гоше, что особенно важно в педиатрической практике. Одним из недостатков данного метода является необходимость седации пациентов детского возраста, так как обследование занимает довольно длительное время.

Но при этом нельзя недооценивать такие более простые и доступные методы, как рентгенография и УЗИ, которые зачастую являются первичными при визуализации костных и висцеральных изменений, на основе которых строится дальнейшая тактика диагностических мероприятий.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Futerman A.H., Zimran A. Gaucher disease. CRC Press, 2006.
2. Краснополская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М. 2005. С. 20-22.
3. Futerman A.H., van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2004; 5 (7): 554-565.
4. Meikle P.J. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. JAMA. 1999; 281 (3): 249.
5. Wolf P. et al. Tandem mass spectrometry assay of β -glucocerebrosidase activity in dried blood spots eliminates false positives detected in fluorescence assay. Mol. Genet. Metab. 2018; 123 (2): 135-139.
6. Beutler E. et al. Mutations in Jewish patients with Gaucher disease. Blood. 1992; 79 (7): 1662-1666.
7. Manolagas S.C. The Role of IL-6 Type Cytokines and Their Receptors in Bone. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1998; 840 (1): 194-204.
8. Mankin H.J., Rosenthal D.I., Xavier R. Gaucher Disease: New Approaches to an Ancient Disease. JBJS. 2001; 83: 5.
9. Degnan A.J. et al. Imaging of non-neuronopathic Gaucher disease: recent advances in quantitative imaging and comprehensive assessment of disease involvement. Insights Imaging. Insights into Imaging, 2019; 10: 1.
10. Zimran A. How I treat Gaucher disease. Blood. 2011; 118 (6): 1463-1471.
11. Cox T. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. Biol. Targets Ther. 2010. 299 p.
12. Соловьева А. А., Лукина К. А., Яцък Г. А. Лучевая семиотика поражений костно-суставной системы при болезни Гоше I типа: современный взгляд. Вестник рентгенологии и радиологии. 2019; 100 (1): 15-26
13. Grabowski G.A. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. Lancet (London, England). 2008; 372 (9645): 1263-1271.
14. Lutsky K.F., Tejwani N.C. Orthopaedic manifestations of Gaucher disease. Bull. Jt. Dis. New York. J. Michael Ryan Publishing, 2007; 65 (1): 37.
15. Rosenbloom B.E., Weinreb N.J. Gaucher disease: a comprehensive review. Crit. Rev. Oncog. Begel House Inc. 2013; 18: 3.
16. Лукина К.А., Февралева И.С., Сысоева Е.П. и соавт. Молекулярно-генетическая диагностика болезни Гоше I типа. Клиническая лабораторная диагностика. 2014; 59 (1): 53-55.
17. Dandana A. et al. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. Pathobiology. 2016; 83 (1): 13-23.

18. Di Rocco M. et al. Minimal disease activity in Gaucher disease: criteria for definition. *Mol. Genet. Metab.* 2012; 107 (3): 521-525.
19. Adar T. et al. Liver involvement in Gaucher disease - Review and clinical approach. *Blood Cells. Mol. Dis.* 2018; 68: 66-73.
20. Hadas-Halpern I. et al. Gaucher disease: spectrum of sonographic findings in the liver. *J. Ultrasound Med.* 2010; 29 (5): 727-733.
21. Соловьёва А.А. et al. Магнитно-резонансная томография печени и селезенки в диагностике болезней накопления (обзор литературы). 2018. СС. 100-104.
22. Bracoud L. et al. Improving the accuracy of MRI spleen and liver volume measurements: a phase III Gaucher disease clinical trial setting as a model. *Blood Cells. Mol. Dis.* 2011; 46 (1): 47-52.
23. Elstein D. et al. Organ volume by computed tomography correlates with longitudinal axis on ultrasound in patients with Gaucher disease. *Ultrasound Q.* 2011; 27 (4): 225-228.
24. Katz R. et al. Radiological aspects of Gaucher disease. *Skeletal Radiol.* 2011; 40 (12): 1505-1513.
25. Ayyala R.S., Teot L.A., Perez Rossello J.M. Gaucher disease in the liver on hepatocyte specific contrast agent enhanced MR imaging. *Pediatr. Radiol. Pediatric Radiology.* 2017; 47 (4): 484-487.
26. Hill S.C. et al. Gaucher disease: abdominal MR imaging findings in 46 patients. *Radiology.* 1992; 184 (2): 561-566.
27. Lewis S. et al. Diffusion-weighted imaging of the liver: techniques and applications. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2014; 22 (3): 373-395.
28. Lachmann R.H. et al. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. *QJM.* 2000; 93 (4): 237-244.
29. Bohte A.E. et al. Liver fibrosis in type I Gaucher disease: magnetic resonance imaging, transient elastography and parameters of iron storage. *PLoS One.* 2013; 8 (3): e57507.
30. Stein P. et al. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am. J. Hematol.* 2010; 85 (7): 472-476.
31. Титова А.М., Труфанов Г.Е., Фокин В.А. Т2*-магнитно-резонансная релаксометрия в количественной неинвазивной оценке перегрузки железом печени и сердца. *Трансляционная медицина.* 2017; 4 (5): 37-45.
32. Queiroz-Andrade M. et al. MR imaging findings of iron overload. *Radiographics.* 2009; 29 (6): 1575-1589.
33. Kennedy P. et al. Quantitative Elastography Methods in Liver Disease: Current Evidence and Future Directions. *Radiology.* 2018; 286 (3): 738-763.
34. Дыкан И.Н., Новиков Н.Е., Тарасюк Б.А. Современный взгляд на проблему лучевой диагностики фиброза печени. *Лучевая Диагностика, Лучевая Терапия.* 2013; 4: 67-76.
35. Serai S.D. et al. Correlating liver stiffness with disease severity scoring system (DS3) values in Gaucher disease type 1 (GD1) patients. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 123 (3): 357-363.
36. Yarnykh V.L., Tartaglione E. V., Ioannou G.N. Fast macromolecular proton fraction mapping of the human liver in vivo for quantitative assessment of hepatic fibrosis. *NMR Biomed.* 2015; 28 (12): 1716-1725.
37. Poll L.W. et al. Gaucher disease of the spleen: CT and MR findings. *Abdom. Imaging.* 2000; 25 (3): 286-289.
38. Simpson W.L. Imaging of gaucher disease. *World J. Radiol.* 2014; 6 (9): 657.
39. Webb M. et al. Are transient and shear wave elastography useful tools in Gaucher disease? *Blood Cells. Mol. Dis.* 2018; 68: 143-147.
40. Elstein D. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Lancet (London, England).* 1998; 351 (9115): 1544-1546.
41. Aldenhoven M. et al. Musculoskeletal manifestations of lysosomal storage disorders. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (11): 1659-1665.
42. Reed M.C. et al. Impact of sphingolipids on osteoblast and osteoclast activity in Gaucher disease. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 124 (4): 278-286.
43. Stirnemann J. et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (2): 441.
44. Mikosch P. et al. Is there a role for scintigraphic imaging of bone manifestations in Gaucher disease? A review of the literature. *Nuklearmedizin.* 2008; 47 (6): 239-247.
45. Mariani G. et al. Standardization of MRI and Scintigraphic Scores for Assessing the Severity of Bone Marrow Involvement in Adult Patients With Type 1 Gaucher Disease. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2016; 206 (6): 1245-1252.
46. Mariani G. et al. Severity of bone marrow involvement in patients with Gaucher's disease evaluated by scintigraphy with 99mTc-sestamibi. *J. Nucl. Med.* 2003; 44 (8): 1253-1262.
47. Green B.A. et al. Imaging findings in pediatric type 1 Gaucher disease: what the clinician needs to know. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011; 33 (4): 301-305.
48. Maas M., Poll L.W., Terk M.R. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br. J. Radiol.* 2002; 75 (Suppl 1): A13-24.
49. Poll L. et al. MRI Bone Marrow Findings in 63 Patients with Type I Gaucher Disease. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb. Verfahren.* 2010; 182 (11): 979-985.
50. Razek A.A.K.A. et al. Apparent diffusion coefficient of the vertebral bone marrow in children with Gaucher's disease type I and III. *Skeletal Radiol.* 2013; 42 (2): 283-287.
51. Maas M. et al. 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): 554-561.
52. Hollak C. et al. Dixon quantitative chemical shift imaging is a sensitive tool for the evaluation of bone marrow responses to individualized doses of enzyme supplementation therapy in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells. Mol. Dis.* 27 (6): 1005-1012.
53. Karampinos D.C. et al. Quantitative MRI and spectroscopy of bone marrow. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2018; 47 (2): 332-353.
54. Jaramillo D. et al. Quantification of Bone Marrow Involvement in Treated Gaucher Disease With Proton MR Spectroscopy: Correlation With Bone Marrow MRI Scores and Clinical Status. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2015; 204 (6): 1296-1302.
55. Weinreb N.J. et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult pa-

tients. *Semin. Hematol. United States*. 2004; 41 (4) Suppl 5: 15-22.

56. Andersson H. et al. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics*. 2008; 122 (6): 1182-1190.

57. Mistry P.K. et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol. Genet. Metab.* 77 (1-2): 91-98.

58. Poll L.W. et al. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Br. J. Radiol.* 2002; 75 (Suppl 1): A25-36.

59. Hadas-Halpern I. et al. Gaucher disease: spectrum of sonographic findings in the liver. *J. Ultrasound Med.* 2010; 29 (5): 727-733.

60. Soloveva A.A. et al. MRI of liver and spleen in diagnostics of storage disease (literature review). 2018. PP. 100-104 (in Russian).

61. Bracoud L. et al. Improving the accuracy of MRI spleen and liver volume measurements: a phase III Gaucher disease clinical trial setting as a model. *Blood Cells. Mol. Dis.* 2011; 46 (1): 47-52.

62. Elstein D. et al. Organ volume by computed tomography correlates with longitudinal axis on ultrasound in patients with Gaucher disease. *Ultrasound Q.* 2011; 27 (4): 225-228.

63. Katz R. et al. Radiological aspects of Gaucher disease. *Skeletal Radiol.* 2011; 40 (12): 1505-1513.

64. Ayyala R.S., Teot L.A., Perez Rossello J.M. Gaucher disease in the liver on hepatocyte specific contrast agent enhanced MR imaging. *Pediatr. Radiol. Pediatric Radiology.* 2017; 47 (4): 484-487.

65. Hill S.C. et al. Gaucher disease: abdominal MR imaging findings in 46 patients. *Radiology.* 1992; 184 (2): 561-566.

66. Lewis S. et al. Diffusion-weighted imaging of the liver: techniques and applications. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2014; 22 (3): 373-395.

67. Lachmann R.H. et al. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. *QJM.* 2000; 93 (4): 237-244.

68. Bohte A.E. et al. Liver fibrosis in type I Gaucher disease: magnetic resonance imaging, transient elastography and parameters of iron storage. *PLoS One.* 2013; 8 (3): e57507.

69. Stein P. et al. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am. J. Hematol.* 2010; 85 (7): 472-476.

70. Titova A.M., Trufanov G.E., Fokin V.A. T2*-Magnetic-Resonance Relaxometry in Non-Invasive Quantitative Iron Overload Assessment of Liver and Heart. *Transl. Med.* 2017; 4 (5): 37-45 (in Russian).

71. Queiroz-Andrade M. et al. MR imaging findings of iron overload. *Radiographics.* 2009; 29 (6): 1575-1589.

72. Kennedy P. et al. Quantitative Elastography Methods in Liver Disease: Current Evidence and Future Directions. *Radiology.* 2018; 286 (3): 738-763.

73. Dykan I.M., Novikov M.Y., Tarasyuk B.A. Modern view on the problem of liver fibrosis imaging. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy.* 2013; 4: 67-76 (in Russian).

74. Serai S.D. et al. Correlating liver stiffness with disease severity scoring system (DS3) values in Gaucher disease type 1 (GD1) patients. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 123 (3): 357-363.

75. Yarnykh V.L., Tartaglione E. V., Ioannou G.N. Fast macromolecular proton fraction mapping of the human liver in vivo for quantitative assessment of hepatic fibrosis. *NMR Bi-*

References:

1. Futerman A.H., Zimran A. *Gaucher disease*. CRC Press, 2006.

2. Krasnopol'skkaya K.D. *Hereditary metabolic diseases. A reference book for doctors M.* 2005. PP. 20-22 (in Russian).

3. Futerman A.H., van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2004; 5 (7): 554-565.

4. Meikle P.J. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *JAMA.* 1999; 281 (3): 249.

5. Wolf P. et al. Tandem mass spectrometry assay of β -glucocerebrosidase activity in dried blood spots eliminates false positives detected in fluorescence assay. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 123 (2): 135-139.

6. Beutler E. et al. Mutations in Jewish patients with Gaucher disease. *Blood.* 1992; 79 (7): 1662-1666.

7. Manolagas S.C. The Role of IL-6 Type Cytokines and Their Receptors in Bone. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998; 840 (1): 194-204.

8. Mankin H.J., Rosenthal D.I., Xavier R. Gaucher Disease: New Approaches to an Ancient Disease. *JBJS.* 2001; 83: 5.

9. Degnan A.J. et al. Imaging of non-neuronopathic Gaucher disease: recent advances in quantitative imaging and comprehensive assessment of disease involvement. *Insights Imaging. Insights into Imaging,* 2019; 10: 1.

10. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood.* 2011; 118 (6): 1463-1471.

11. Cox T. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biol. Targets Ther.* 2010. 299 p.

12. Soloveva A.A., Lukina K.A., Yatsyk G.A. Radiation Semiotics of Osteoarticular Involvement in Gaucher Disease Type I: a Modern View. *J. Radiol. Nucl. Med.* 2019; 100 (1): 15-26 (in Russian).

13. Grabowski G.A. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet (London, England).* 2008; 372 (9645): 1263-1271.

14. Lutsky K.F., Tejwani N.C. Orthopaedic manifestations of Gaucher disease. *Bull. Jt. Dis. New York. J. Michael Ryan Publishing,* 2007; 65 (1): 37.

15. Rosenbloom B.E., Weinreb N.J. Gaucher disease: a comprehensive review. *Crit. Rev. Oncog. Begel House Inc.* 2013; 18: 3.

16. Lukina K.A., Fevralyeva I.S., Sysoyeva E.P. et al. The molecular genetic diagnostic of Gaucher disease type I. *Clinical laboratory diagnostics.* 2014; 59 (1): 53-55 (in Russian).

17. Dandana A. et al. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. *Pathobiology.* 2016; 83 (1): 13-23.

18. Di Rocco M. et al. Minimal disease activity in Gaucher disease: criteria for definition. *Mol. Genet. Metab.* 2012; 107 (3): 521-525.

19. Adar T. et al. Liver involvement in Gaucher disease - Review and clinical approach. *Blood Cells. Mol. Dis.* 2018; 68:

- omed. 2015; 28 (12): 1716-1725.
37. Poll L.W. et al. Gaucher disease of the spleen: CT and MR findings. *Abdom. Imaging.* 2000; 25 (3): 286-289.
38. Simpson W.L. *Imaging of gaucher disease.* *World J. Radiol.* 2014; 6 (9): 657.
39. Webb M. et al. Are transient and shear wave elastography useful tools in Gaucher disease? *Blood Cells. Mol. Dis.* 2018; 68: 143-147.
40. Elstein D. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Lancet (London, England).* 1998; 351 (9115): 1544-1546.
41. Aldenhoven M. et al. Musculoskeletal manifestations of lysosomal storage disorders. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (11): 1659-1665.
42. Reed M.C. et al. Impact of sphingolipids on osteoblast and osteoclast activity in Gaucher disease. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 124 (4): 278-286.
43. Stirnemann J. et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (2): 441.
44. Mikosch P. et al. Is there a role for scintigraphic imaging of bone manifestations in Gaucher disease? A review of the literature. *Nuklearmedizin.* 2008; 47 (6): 239-247.
45. Mariani G. et al. Standardization of MRI and Scintigraphic Scores for Assessing the Severity of Bone Marrow Involvement in Adult Patients With Type 1 Gaucher Disease. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2016; 206 (6): 1245-1252.
46. Mariani G. et al. Severity of bone marrow involvement in patients with Gaucher's disease evaluated by scintigraphy with ^{99m}Tc-sestamibi. *J. Nucl. Med.* 2003; 44 (8): 1253-1262.
47. Green B.A. et al. Imaging findings in pediatric type 1 Gaucher disease: what the clinician needs to know. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011; 33 (4): 301-305.
48. Maas M., Poll L.W., Terk M.R. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br. J. Radiol.* 2002; 75 (Suppl 1): A13-24.
49. Poll L. et al. MRI Bone Marrow Findings in 63 Patients with Type I Gaucher Disease. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb. Verfahren.* 2010; 182 (11): 979-985.
50. Razek A.A.K.A. et al. Apparent diffusion coefficient of the vertebral bone marrow in children with Gaucher's disease type I and III. *Skeletal Radiol.* 2013; 42 (2): 283-287.
51. Maas M. et al. 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): 554-561.
52. Hollak C. et al. Dixon quantitative chemical shift imaging is a sensitive tool for the evaluation of bone marrow responses to individualized doses of enzyme supplementation therapy in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells. Mol. Dis.* 27 (6): 1005-1012.
53. Karampinos D.C. et al. Quantitative MRI and spectroscopy of bone marrow. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2018; 47 (2): 332-353.
54. Jaramillo D. et al. Quantification of Bone Marrow Involvement in Treated Gaucher Disease With Proton MR Spectroscopy: Correlation With Bone Marrow MRI Scores and Clinical Status. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2015; 204 (6): 1296-1302.
55. Weinreb N.J. et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin. Hematol. United States.* 2004; 41 (4) Suppl 5: 15-22.
56. Andersson H. et al. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics.* 2008; 122 (6): 1182-1190.
57. Mistry P.K. et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol. Genet. Metab.* 77 (1-2): 91-98.
58. Poll L.W. et al. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Br. J. Radiol.* 2002; 75 (Suppl 1): A25-36.