

Магнитно-резонансная томография печени и селезенки в диагностике болезней накопления (обзор литературы)

А.А. Соловьева, Г.А. Яцык, У.Л. Джулакян, Е.А. Лукина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ;
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Анастасия Александровна Соловьева solov136@mail.ru

Болезни накопления (тезауризмозы, накопительные ретикулезы) — сложная и обширная группа заболеваний, при которых дифференциальная диагностика патологических изменений со стороны внутренних органов бывает затруднена. Из методов визуализации при диффузных заболеваниях печени для диагностики и динамического наблюдения наиболее часто применяются ультразвуковое исследование и рентгеновская компьютерная томография. Наибольшей чувствительностью и специфичностью в диагностике заболеваний печени обладает магнитно-резонансная томография (МРТ).

В статье рассмотрены современные методики МРТ, которые используются для диагностики болезней накопления, в том числе для количественной оценки выявленных изменений. При болезни Гоше описаны потенциальные возможности такой новой методики, как МР-спектроскопия. Внедрение МРТ в алгоритм обследования пациентов с болезнями накопления позволит улучшить выявление этих редких болезней, а также контролировать эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: болезни накопления (тезауризмозы), поражение печени и селезенки, болезнь Гоше, магнитно-резонансная томография, диффузионно-взвешенные изображения

Для цитирования: Соловьева А.А., Яцык Г.А., Джулакян У.Л., Лукина Е.А. Магнитно-резонансная томография печени и селезенки в диагностике болезней накопления (обзор литературы). Онкогематология 2018;13(2):100–104.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-100-104

Magnetic resonance imaging of the liver and spleen in the diagnosis of storage diseases (literature review)

A.A. Solov'eva, G.A. Yatsyk, U.L. Dzhulakyan, E.A. Lukina

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyi Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Storage diseases (thesaurismosis, storage reticuloses) are the complex and extensive group of diseases in which differential diagnosis of pathological changes from the internal organs is difficult. For diagnosis and dynamic observation of liver and spleen lesions, ultrasound and X-ray computed tomography are used among imaging techniques. Among the imaging techniques for diffuse liver diseases, ultrasonography and X-ray computed tomography are most commonly used for their diagnosis and follow-up. Magnetic resonance imaging (MRI) has the highest sensitivity and specificity in diagnosing liver diseases.

The article considers the current MRI procedures that are used to diagnose storage diseases and to quantify found changes. For Gaucher disease, the potentials of such novel technique as magnetic resonance spectroscopy are described. Incorporation of MRI into the examination algorithm for patients with storage diseases will be able to improve the detection of these rare diseases and to monitor the efficiency of performed therapy.

Key words: storage diseases (thesaurismoses), liver and spleen damage, Gaucher disease, magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging

For citation: Solov'eva A.A., Yatsyk G.A., Dzhulakyan U.L., Lukina E.A. Magnetic resonance imaging of the liver and spleen in the diagnosis of storage diseases (literature review). Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(2):100–104.

Болезни накопления (тезауризмозы, накопительные ретикулезы) — общее название большой группы гиперпластических нелейкемических заболеваний, характеризующихся врожденными или приобретенными нарушениями метаболизма и патологическим накоплением в крови и (или) клетках различных органов продуктов обмена веществ, а также гиперплазией элементов системы мононуклеарных фагоцитов

в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах и других органах, что придает заболеваниям системный характер [1].

Под термином «тезауризмоз» (от греч. thesauriso — поглощение, накопление, депонирование) понимают заболевание с наследственно обусловленным дефектом ферментов (преимущественно лизосомных), осуществляющих в норме катаболизм тех или иных

веществ в организме, с накоплением в клетках и тканях продуктов неполного расщепления (болезни накопления) [2]. При этом следует иметь в виду, что тезаурисмозы являются ферментопатиями, однако понятие «ферментопатии» более широкое, так как не при каждой ферментопатии имеет место накопление в организме продуктов неполного катаболизма [3]. Основным принципом классификации тезаурисмозов по-прежнему остается распределение их по характеру вещества, которое преимущественно накапливается в клетках и тканях. Тезаурисмозы делятся на липидозы, составляющие большую часть болезней накопления, мукополисахаридозы, гликогенозы, а также тезаурисмозы, связанные с нарушением обмена аминокислот и нуклеопротеидов [4].

Все тезаурисмозы – наследственные болезни, передающиеся в основном по аутосомно-рецессивному типу. Встречаются с частотой около 2:1000. Различные варианты одной и той же болезни накопления зависят от степени дефекта активности фермента (частичный, тотальный). Если активность фермента снижена значительно или отсутствует полностью, возникает тяжелая инфантильная форма болезни. При частичном снижении активности фермента развивается ювенильная форма. В случае сохранности активности фермента в пределах 10–20 % возникает взрослая форма, имеющая хроническое течение, с поражением преимущественно внутренних органов.

Среди методов лучевой диагностики при поражении печени и селезенки наиболее часто применяются ультразвуковое исследование (УЗИ) и рентгеновская компьютерная томография (КТ) [5]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является одним из ведущих методов исследования печени благодаря высокой чувствительности и многочисленным параметрам, которые влияют на контрастность изображения. Благодаря возможности получения серий срезов с различными параметрами магнитной релаксации (T1-, T2-взвешенные изображения (ВИ)), с подавлением сигнала от жира, визуализацией артерий и вен без внутривенного контрастирования МРТ стала важнейшим методом выявления очаговых и диффузных поражений печени.

На сегодняшний день доказано, что биопсия печени в некоторых случаях при болезнях накопления может быть заменена неинвазивными методами диагностики. В качестве примера можно привести данные исследования [6], в ходе которого авторы стремились оценить диагностическую точность МРТ в выявлении различных патологических состояний печени, в частности роль отдельных компонентов протокола сканирования – T1-ВИ, T2-ВИ, T2*, позволяющих количественно определять фиброз, жировой гепатоз и гемосидероз соответственно. В исследование были включены 79 пациентов, у которых было запланировано проведение биопсии печени. МРТ печени выполнялась перед биопсией. Результаты были проанализированы вслепую. Данные МРТ оказались сопоставимы

с заключениями гистологов ($R_s = 0,68$; $p < 0,0001$ для фиброза; $R_s = 0,89$, $p < 0,001$ для стеатоза; $R_s = 0,69$; $p < 0,0001$ для гемосидероза), что продемонстрировало высокую точность этого метода диагностики для оценки изменений в печени при болезнях накопления.

Болезнь Гоше – наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности кислой β -глюкозидазы – лизосомного фермента, участвующего в катаболизме липидов, что приводит к накоплению неутилизованных продуктов клеточного метаболизма в лизосомах макрофагов (клетки Гоше). Данный процесс приводит к нарушению макрофагально-зависимой регуляции кроветворения, стимуляции провоспалительной активности макрофагов и увеличению их абсолютного количества в местах «физиологического дома» (селезенка, печень, костный мозг), что обуславливает типичные клинические проявления болезни Гоше I типа: цитопению, гепато- и спленомегалию, поражение костей [7].

В соответствии с наличием поражения центральной нервной системы и его особенностями выделяют 3 типа болезни Гоше:

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

Алгоритм диагностики болезни Гоше включает сбор анамнеза, клинический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования, дополнительные обследования и консультации – по показаниям. Биохимическое определение активности глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови (энзимодиагностика) – «золотой стандарт» современной диагностики болезни Гоше. Лечение заключается в назначении пожизненной заместительной ферментной терапии рекомбинантной глюкоцереброзидазой, характеризующейся исключительно высокой эффективностью. В случае своевременного назначения терапии прогноз заболевания благоприятен: средняя продолжительность жизни пациентов не отличается от таковой в общей популяции [7].

Для оценки состояния внутренних органов используют различные методы визуализации, включая УЗИ, МРТ и КТ. Для определения размеров печени и селезенки, динамического наблюдения за пациентами с болезнью Гоше рекомендуют использовать МРТ, так как этот метод не несет лучевой нагрузки [10].

Накопление клеток Гоше в печени приводит к развитию гепатомегалии (рис. 1). Скопление клеток Гоше имеет тенденцию к слиянию в конгломераты

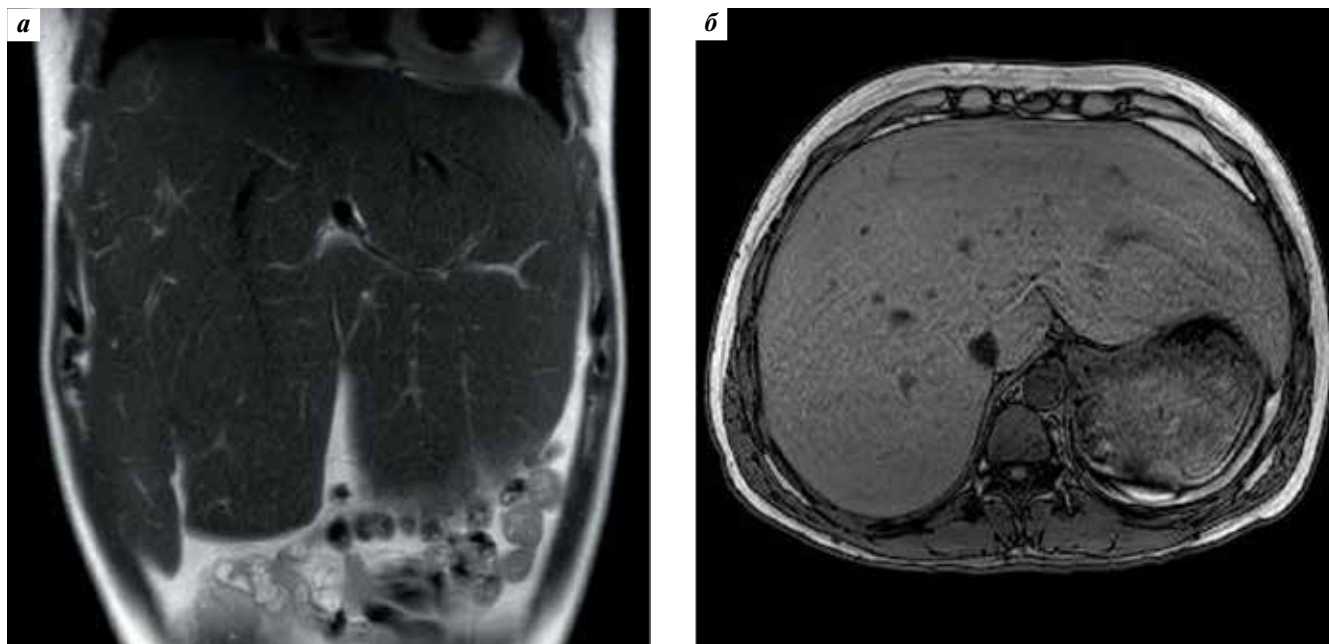


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы органов брюшной полости у спленэктомизированного пациента с болезнью Гоше. Гепатомегалия (вертикальный размер печени 28 см, объем 5855 см³): а – T2-ВИ, корональная проекция; б – T1-ВИ, аксиальная проекция (собственные данные ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России)

Fig. 1. Magnetic resonance tomogram of the abdominal cavity in a splenectomized patient with Gaucher disease. Hepatomegaly (vertical liver size 28 cm, volume 5855 cm³): а – T2-WI, coronal projection; б – T1-WI, axial projection (own data of National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia)

и образованию узлов, которые могут быть визуализированы при УЗИ или МРТ. При УЗИ узлы в печени могут быть гипо-, гиперэхогенными или смешанной эхогенности [14]. На МР-томограммах узлы обычно изоинтенсивны паренхиме печени или имеют пониженную интенсивность МР-сигнала на T1-ВИ, повышенную – на T2-ВИ. Инфильтрация печени клетками Гоше может привести к развитию фиброза или цирроза печени. По данным Всемирного регистра болезни Гоше, необратимое поражение печени наблюдается чаще у спленэктомизированных пациентов [3, 15].

При поражении селезенки обнаруживаются мелкие или обширные очаги скопления клеток Гоше. Очаговые изменения в селезенке при этой болезни встречаются часто. Они представляют собой скопления клеток Гоше или очаги экстрамедуллярного гемопоэза. Очаговые изменения в селезенке можно выявить с помощью УЗИ, МРТ или КТ. Наиболее достоверна диагностика очагов в селезенке с помощью МРТ (рис. 2). Низкая интенсивность МР-сигнала от очагов в селезенке на импульсной последовательности T2-градиентное эхо объясняется скоплением клеток Гоше. На диффузионно-взвешенных изображениях отмечается рестрикция диффузии от узлов в селезенке, при построении карт диффузии и оценке коэффициента диффузии определяются значимые различия между показателями в узлах и неизменной паренхиме селезенки. Иногда в паренхиме увеличенной в размерах селезенки могут возникать инфаркты.

МРТ печени и селезенки позволяет не только качественно, но и количественно оценить изменения

в органах. В 2014 г. была представлена научная работа о применении высокотехнологичных методик МРТ, а именно магнитно-резонансной спектроскопии при количественной оценке структурных изменений паренхимы печени и селезенки [9]. Спектроскопия является функциональным методом визуализации, позволяющим получить информацию о биохимической структуре и метаболизме тканей, соответственно, может быть измерен уровень химических метаболитов. Данная методика используется в основном для оценки эффективности заместительной ферментной терапии. Т.О. Kalayci et al. [9] оценили изменения в паренхиме печени и селезенки 46-летней пациентки с болезнью Гоше с помощью МР-спектроскопии. Исследования проводились *in vivo* и *in vitro*. В очагах в паренхиме селезенки были выявлены пики лактата, липидов, ацетата и аланина (при TE = 136 мс), а в паренхиме печени – пики холина, креатинина, липидов, миоинозитол-глицина и лактата (при TE = 31 мс). Данная методика обладает высокой специфичностью, но требует дальнейшего изучения с привлечением большего числа пациентов.

Таким образом, к настоящему времени установлено, что из всех лучевых методов диагностики именно МРТ играет важную роль в количественной и качественной оценке состояния органов-мишеней при болезнях накопления (в первую очередь это относится к болезни Гоше). Применение специальных методик МРТ позволяет улучшить диагностику этих болезней и оптимизировать контроль эффективности патогенетической терапии.

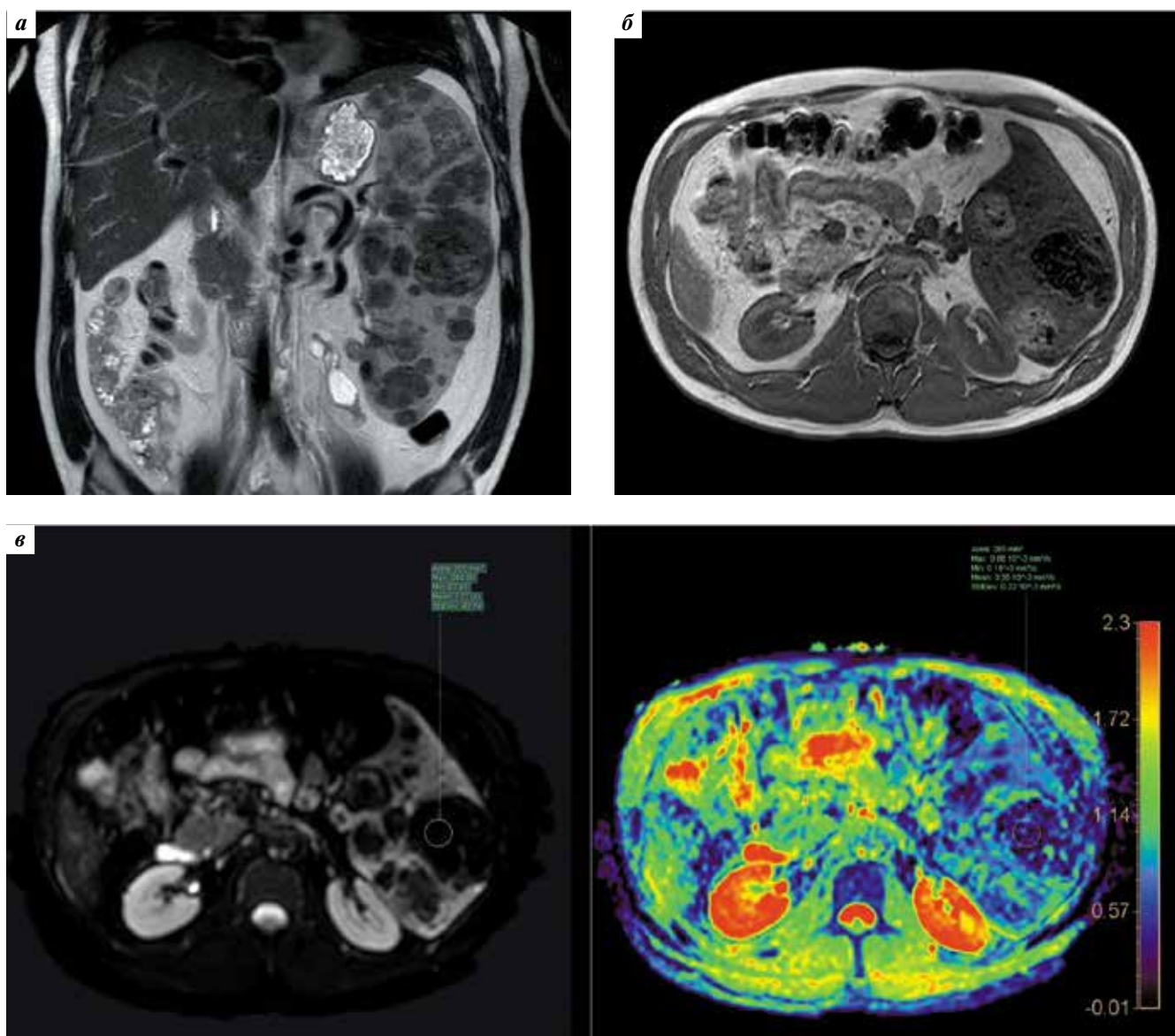


Рис. 2. Мультифокальное поражение селезенки при болезни Гоше. Спленомегалия (вертикальный размер селезенки 26 см, объем 2440 см³). Интенсивность МР-сигнала от очагов преимущественно снижена за счет скопления клеток Гоше: а – T2-ВИ, корональная проекция; б – T1-ВИ, аксиальная проекция. Рестрикция диффузии от очагов: в – ADC, относительный коэффициент диффузии 0,35 (собственные данные ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России)

Fig. 2. Multifocal spleen lesion in Gaucher disease. Splenomegaly (vertical spleen size 26 cm, volume 2440 cm³). The MR signal intensity from the lesion is mainly reduced due to the accumulation of Gaucher cells: а – T2-WI, coronal projection; б – T1-WI, axial projection. Diffusion restriction from foci: в – ADC, relative diffusion coefficient 0.35 (own data of National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Смирнов В.П., Фадеев М.Ю. Болезни накопления (тезауризмозы). Н. Новгород; 2007. [Smirnov V.P., Fadeev M.Yu. Storage diseases (thesaurismosis). Nizhny Novgorod, 2007 (In Russ.).]
- Патология: Руководство. Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002. [M.A. Paltsev, V.S. Paukov, E.G. Ulumbekov (eds.). Pathology. A guide. Moscow: GEOTAR-MED, 2002 (In Russ.).]
- Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия: учебник для вузов. М.: Медицина; 2001. [Paltsev M.A., Anichkov N.M. Pathological anatomy. Textbook for high schools. Moscow: Meditsina, 2001 (In Russ.).]
- Салтыков Б.Б. Клеточные дистрофии. В кн.: Патология: Руководство. Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002: 20–31. [Saltykov B.B. Cellular dystrophy. In: M.A. Paltsev, V.S. Paukov, E.G. Ulumbekov (eds.). Pathology. A guide. Moscow: GEOTAR-MED, 2002 (In Russ.).]
- Араблинский А.В., Чеченов М.Х. К вопросу о неинвазивной диагностике

- жирового гепатоза при неалкогольном стеатогепатите. Радиология – практика 2007;4:16–28. [Arablinskiy A.V., Chechenov M.Kh. On the issue of non-invasive diagnosis of fatty hepatosis in non-alcoholic steatohepatitis. Radiologiya – praktika = Radiology – Practice 2007;4:16–28 (In Russ.)].
6. Banerjee R., Pavlides M., Tunnicliffe E.M. et al. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease. *J Hepatol* 2014;60(1):69–77. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.002. PMID: 24036007.
 7. Лукина Е.А. Болезнь Гоше. М.: Литтерра; 2011. 54 с. [Lukina E.A. Gaucher disease. Moscow: Litterra, 2011; 54 p. (In Russ.)].
 8. Merra G., Lago A., Ricci R. et al. Splenomegaly as a primary manifestation of Gaucher disease in a young adult woman. *Case Rep Gastroenterol* 2008;2(3):474–8. DOI: 10.1159/000178329. PMID: 21897802.
 9. Kalayci T.O., Erdem G., Kutlu R. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy features of abdominal viscera in a patient with Gaucher's disease. *Malays J Med Sci* 2014;21(3):89–93. PMID: 25246842.
 10. Rosenthal D.I., Scott J.A., Barranger J. et al. Evaluation of Gaucher disease using magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68(6):802–8. PMID: 3733771.
 11. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. 5-е изд. М.: Литтерра; 2010: 90–93. [Strukov A.I., Serov V.V. Pathological anatomy. 5th ed. Moscow: Litterra, 2010:90–93 (In Russ.)].
 12. Власов П.В., Котляров П.М. Лучевая диагностика болезней селезенки. Вестник рентгенологии и радиологии 1997;3:23–30. [Vlasov P.V., Kotlyarov P.M. Radiation diagnosis of spleen diseases. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Bulletin of Radiology* 1997;3:23–30 (In Russ.)].
 13. Шимановский Н.Л., Котляров П.М., Солодкий В.А., Сергеев Н.И. Магнитно-резонансная томография печени с гепатотропными парамагнетиками в выявлении очаговой патологии печени и определении ее природы. Медицинская визуализация 2011;2:26–32. [Shimanovskiy N.L., Kotlyarov P.M., Solodkiy V.A., Sergeev N.I. Liver magnetic resonance imaging with hepatotropic paramagnetics in detecting focal liver pathology and determining its nature. *Meditinskaya vizualizatsiya = Medical visualization* 2011;2:26–32 (In Russ.)].
 14. Дворяковская Ю.О., Гундобина С., Дворяковский И.В. и др. Оценка эффективности лечения болезни Гоше у детей по данным ультразвуковой диагностики. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2006;3:33–40. [Dvoryakovskaya Yu.O., Gundobina S., Dvoryakovskiy I.V., et al. Ultrasound monitoring of Gaucher disease treatment efficacy in children. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika = Ultrasonic and functional diagnostics* 2006;3:33–40 (In Russ.)].
 15. Simpson W.L., Hermann G., Balwani M. Imaging of Gaucher's disease. *World J Radiol* 2014;6(9):657–68. DOI: 10.4329/wjr.v6.i9.657. PMID: 25276309.

Вклад авторов

А.А. Соловьева: концепция, дизайн и написание статьи, сбор данных; Г.А. Яцык: интерпретация данных, участие в написании статьи; У.Л. Джулакян: участие в написании статьи; Е.А. Лукина: концепция, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

A.A. Solov'eva: concept, design and article writing, data collection;
G.A. Yatsyk: interpretation of data, article writing;
U.L. Dzhulakyan: article writing;
E.A. Lukina: concept, final approval of the article.

ORCID авторов

А.А. Соловьева: <https://orcid.org/0000-0001-5112-3594>
У.Л. Джулакян: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>
Е.А. Лукина: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

ORCID of authors

A.A. Solov'eva: <https://orcid.org/0000-0001-5112-3594>
U.L. Dzhulakyan: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>
E.A. Lukina: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 06.03.18. **Принята к публикации:** 08.05.18.

Article received: 06.03.18. **Accepted for publication:** 08.05.18.