

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040579**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.06.28

(51) Int. Cl. *A61B 5/055* (2006.01)
G16H 30/40 (2006.01)

(21) Номер заявки
201900458

(22) Дата подачи заявки
2019.09.27

(54) **СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ**

(43) **2021.03.31**

Роланда Борисовна, Куликов Сергей Михайлович, Джулакян Унан

(96) **2019000111 (RU) 2019.09.27**

Левонич, Лукина Елена Алексеевна (RU)

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ФЕДЕРАЛЬНОЕ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ГЕМАТОЛОГИИ" МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБУ "НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ"
МИНЗДРАВА РОССИИ) (RU)**

(74) Представитель:
Бахтияров М.Н., Лозова М.В. (RU)

(56) СОЛОВЬЕВА А.А. и др.: Количественная оценка специфической инфильтрации костного мозга при болезни Гоше с помощью метода Диксона. Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. 2018, с. 146, материалы и методы, результаты и обсуждение, абзац 4

(72) Изобретатель:
**Соловьёва Анастасия Александровна,
Яцык Галина Александровна,
Мамонов Василий Евгеньевич,
Лукина Кира Анатольевна,
Пономарев Радион Викторович,
Сысоева Елена Павловна, Чавынчак**

СОЛОВЬЕВА А.А. и др.: Лучевая семиотика поражений костно-суставной системы при болезни Гоше I типа: современный взгляд. Вестник рентгенологии и радиологии. 2019, том 100, № 1, сс. 15-26, с. 17, кол. 2, строки 3-4

KERIM ASLAN et al.: The diagnostic value of using combined MR diffusion tensor imaging parameters to differentiate between low- and high-grade meningioma. *BJR*, 2018, Volume 91, Issue 1088, pp. 1-9, с. 3, кол. 1, абзац 1

(57) Изобретение относится к области медицины, в частности к гематологии, и может быть использовано для диагностики патологического вовлечения костного мозга у пациентов с болезнью Гоше (БГ). Определение степени выраженности патологической инфильтрации костного мозга при болезни Гоше проводят путем магнитно-резонансного томографического исследования (МРТ). При этом МРТ-исследование проводят в области дистального отдела бедренных костей в корональной плоскости сканирования с толщиной сканируемого слоя 4 мм в импульсной последовательности mDIXON. Получают четыре набора картированных изображений костного мозга в области дистального отдела бедренных костей и выбирают на них области интереса (region of interest, ROI) с учетом следующих критериев: отсутствие медуллярных остеонекрозов, зон остеосклероза. Затем на построенных картах в области интереса ROI дистальных метадиафизов бедренных костей проводят сбор значений жировой фракции в процентах (Ff, %), которую определяют путем расчета Ff-карты с использованием программного приложения на базе IntelliSpace Portal 6.0. Причем при значении Ff менее 40% определяют патологическую инфильтрацию костного мозга как выраженную степень, при значении Ff - 40-69% - как умеренно выраженную степень, при значении Ff - 70-85% - как слабовыраженную степень, а при значении более 85% - отсутствие патологической инфильтрации. Технический результат заявленного изобретения заключается в высокой достоверности определения степени выраженности патологической инфильтрации костного мозга при болезни Гоше.

B1

040579

040579 B1

Изобретение относится к области медицины, в частности к гематологии и может быть использовано для диагностики патологического вовлечения костного мозга у пациентов с болезнью Гоше (БГ).

Болезнь Гоше - наследственная ферментопатия, в основе которой лежат мутации гена глюкоцереброзидазы - лизосомного фермента, ответственного за катаболизм липидов. Присутствие двух мутантных аллелей гена ассоциируется со значительным ($\leq 30\%$ от нормального уровня) снижением каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению в цитоплазме антигенперерабатывающих макрофагов продуктов расщепления деградирующих клеток. Следствием данного метаболического дефекта являются: хроническая активация макрофагальной системы; аутокринная стимуляция моноцитопоза 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. Болезнь Гоше/Е.А. Лукина. - М.: Литтерра. - 2011, с. 64).

Поражение костно-суставной системы является одним из основных проявлений заболевания и, по данным исследований разных авторов, наблюдается у 70-100% пациентов с БГ I типа. Преимущественно поражаются длинные трубчатые кости и позвоночник. При этом отмечается исключительная гетерогенность характера и степени выраженности изменений костно-суставной системы, причина которой до настоящего времени остается неясной (Futerman A.H., Zimran A. Gaucher Disease. - CRC Press, Boca Raton, FL., 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).

Оценка патологической инфильтрации костного мозга при БГ необходима для определения степени активности заболевания и эффективности заместительной ферментной терапии.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) - более чувствительный метод, позволяющий диагностировать вовлечение костей в патологический процесс у взрослых пациентов с болезнью Гоше. С помощью МРТ выявляют специфическую инфильтрацию костного мозга, а также очаги некрозов и фиброза на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией. Лучевая картина большинства необратимых изменений при болезни Гоше неспецифична и требует дифференциальной диагностики с другими патологическими процессами, в том числе туберкулезом костей и суставов.

В силу недостаточной осведомленности врачей диагностика и лечение болезни Гоше затруднительны и сегодня. Как правило, у пациента, не получающего адекватной терапии, полиорганные поражения усложняют клиническую картину заболевания.

На сегодняшний день известны способы оценки патологической инфильтрации костного мозга при БГ путем ультразвукового исследования и компьютерной томографии печени и селезенки, в которых определяются очаги как с повышенной, так и с пониженной интенсивностью сигнала. Эти очаги являются зонами ишемии и фиброза из-за повышенной инфильтрации клетками Гоше. Рентгенограмма позволяет увидеть истончение надкостницы, эндостальную зубчатость и пониженную трабекулярность костной ткани. Дистальные метафизы бедра вздуваются в виде булавы или колбы, которые упоминаются в литературе как колбочки Эрленмейера. Тяжесть поражения трубчатых костей различна - от классических деформаций метафизов до тяжелых патологических переломов, очагов литической деструкции и асептических некрозов головок бедренных костей (Давыдкин И.Л., Хайретдинов Р.К. и др. Болезнь Гоше: клиническая картина, диагностика, лечение. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология, 2014, N 3 (47), с. 22-27). Однако данные методы не использовались для выявления степени выраженности патологической инфильтрации костного мозга.

Известен также способ определения выраженности патологической инфильтрации костного мозга при болезни Гоше путем оценки степени тяжести поражения костно-суставной системы с учетом следующих данных: а) консультации ортопеда; б) рентгенологического исследования бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов; в) магнитно-резонансной томографии бедренных костей, тазобедренных и коленных суставов; г) компьютерной томографии пораженных участков скелета по показаниям. Для характеристики степени тяжести поражения костно-суставной системы используют следующие критерии: наличие инфильтрации костного мозга бедренных костей; наличие некрозов в диафизах и/или метафизах бедренных костей; наличие асептических некрозов головок бедренных костей с наличием патологических переломов костей (Лукина К.А. Клинические и молекулярные факторы, ассоциированные с поражением костно-суставной системы при болезни Гоше I типа. Автореферат на соиск. учен. степ. канд.мед. наук, Москва, 2013, с. 21). Однако данный метод трудоемок и не дает объективной информации о степени выраженности патологической инфильтрации костного мозга при болезни Гоше.

Технический результат заключается в высокой достоверности определения степени выраженности патологической инфильтрации костного мозга при болезни Гоше.

Технический результат достигается тем, что определение степени выраженности патологической инфильтрации костного мозга при болезни Гоше, осуществляют путем проведения магнитно-

резонансного томографического исследования (МРТ), при этом МРТ исследование проводят в области дистального отдела бедренных костей в корональной плоскости сканирования с толщиной сканируемого слоя 4 мм в импульсной последовательности mDIXON, получают четыре набора картированных изображений костного мозга в области дистального отдела бедренных костей и выбирают на них области интереса (region of interest, ROI) с учетом следующих критериев: отсутствие медуллярных остеонекрозов, зон остеосклероза, затем на построенных картах в области интереса ROI дистальных метадиафизов бедренных костей проводят сбор значений жировой фракции в процентах (Ff, %), которую определяют путем расчета Ff-карты с использованием программного приложения на базе IntelliSpace Portal 6.0 и при значении Ff: менее 40% определяют патологическую инфильтрацию костного мозга как выраженную степень, при значении Ff - 40-69% - как умеренно выраженную степень, при значении Ff - 70-85% - как слабовыраженную степень, а при значении более 85% - отсутствие патологической инфильтрации.

Способ осуществляется следующим образом.

Для определения степени выраженности патологической инфильтрации костного мозга был разработан протокол радиологического обследования пациентов с болезнью Гоше - МРТ в области дистального отдела бедренных костей в корональной плоскости сканирования с толщиной сканируемого слоя 4 мм в импульсной последовательности mDIXON. Исследования проводились на магнитно-резонансном томографе Ingenia фирмы "Philips" (Нидерланды) с индукцией магнитного поля 1,5Т, с использованием 32-канальных катушек dS FlexCoverage Anterior, dS FlexCoverage Posterior. В 1984 году американский ученый W. Thomas Dixon представил научную работу о применении новой высокотехнологичной методики МРТ, которая позволила производить разделение сигналов от разных тканей по их различиям в химических сдвигах. В дальнейшем данная методика была внедрена в клиническую практику и названа в честь ученого-исследователя - метод Диксона, или количественная визуализация химического сдвига (Quantitative chemical shift imaging, QCSI).

Для количественной оценки степени патологической инфильтрации костного мозга используют последовательности mDIXON с последующим подсчетом значений жировой фракции в костном мозге бедренных костей у пациентов с болезнью Гоше. Для этого получают четыре набора картированных изображений костного мозга в области дистального отдела бедренных костей и выбирают на них области интереса (region of interest, ROI) с учетом следующих критериев: отсутствие медуллярных остеонекрозов, зон остеосклероза. Исходя из описанных критериев, наиболее подходящей анатомической областью для решения поставленной задачи послужили дистальные метадиафизы бедренных костей, так как в диафизах наиболее часто отмечаются постинфарктные изменения, а в проксимальных отделах - компоненты эндопротезов тазобедренных суставов. Затем на построенных картах в области интереса ROI дистальных метадиафизов бедренных костей проводят сбор значений жировой фракции в процентах (Ff, %), которую определяют путем расчета Ff-карты с использованием программного приложения на базе IntelliSpace Portal 6.0. А степень выраженности патологической инфильтрации костного мозга оценивают при значении Ff: менее 40% как выраженную степень, при значении Ff - 40-69% - как умеренно выраженную степень, при значении Ff - 70-85% - как слабовыраженную степень, а при значении более 85% - отсутствие патологической инфильтрации. Текущие последовательности типа DIXON производят четыре набора изображений: только вода, только жир, синфазные и антифазные последовательности (см. фиг. 1а,б,в,г). На фиг. 1а изображена последовательность вода, на фиг. 1б изображена последовательность жир, на фиг. 1в изображены синфазные последовательности и на фиг. 1г - антифазные. При анализе степени патологической инфильтрации костного мозга бедренных костей площадь ROI составляет в среднем 3,2 см² (см. фиг. 2).

Использование данной МРТ-методики позволило провести объективную количественную оценку патологических изменений костного мозга при болезни Гоше, что значительно улучшило точность диагностики степени патологической инфильтрации и позволило оптимизировать проводимую терапию у пациентов.

Было проведено МРТ-исследование в области дистального отдела бедренных костей 54 пациентов с установленным диагнозом болезни Гоше I типа в возрасте от 27 до 58 лет (медиана возраста 38 лет): плоскость сканирования - корональная; толщина сканируемого слоя - 4 мм; импульсная последовательность: mDIXON.

У 2-х из 54 больных исследования были проведены до начала специфической терапии (диагноз болезни Гоше установлен впервые), у остальных - на фоне проводимого лечения.

Для определения нормального уровня жировой фракции в костном мозге было проведено МРТ-исследование в режиме сканирования mDIXON в контрольной группе. Контрольную группу составили 8 мужчин и 8 женщин в возрасте от 26 до 63 лет (медиана возраста 35 лет); их них 7 доноров костного мозга и 9 здоровых добровольцев.

Результаты

Все пациенты прошли МРТ-сканирование без осложнений, все исследования были успешно проанализированы. Данных, исключенных из анализа, не было.

Заявленный метод позволил определить процентное содержание жировой фракции в костном мозге бедренных костей у пациентов с болезнью Гоше, что, в свою очередь, послужило способом количествен-

но оценить степень патологической инфильтрации костного мозга. Низкий процент жировой фракции указывал на более серьезное вовлечение костного мозга в патологический процесс.

При количественной оценке значения Ff костного мозга находились в диапазоне от 26 до 93% (медиана - 63,3%). Наиболее низкие значения Ff зарегистрированы у 2-х пациентов, которые не получали патогенетическую терапию до МРТ-исследования.

В результате было обнаружено снижение жировой фракции костного мозга разной степени выраженности у 46 (85%) из 54 пациентов (см. таблицу).

Таблица

Сводные данные степени выраженности инфильтрации костного мозга с соответствующим диапазоном жировой фракции у 54 пациентов

№	Степень выраженности патологической инфильтрации костного мозга	Диапазон жировой фракции	Количество пациентов, N=54 (100%)
1.	Выраженная	Ff <40%	N=10 (18%)
2.	Умеренно выраженная	70% > Ff ≥ 40%	N=16 (30%)
3.	Слабовыраженная	85% > Ff ≥ 70%	N=20 (37%)
4.	Отсутствует	85% ≥ Ff	N=8 (15%)

Как видно из таблицы, в итоге были получены следующие значения жировой фракции, характеризующие степень выраженности патологической инфильтрации костного мозга при болезни Гоше:

Ff < 40% - выраженная степень патологической инфильтрации;

70% > Ff ≥ 40% - умеренно выраженная степень патологической инфильтрации;

85% > Ff ≥ 70% - слабовыраженная степень патологической инфильтрации;

85% ≥ Ff - патологическая инфильтрация отсутствует (* что сопоставимо за значением Ff костного мозга у контрольной группы доноров костного мозга и здоровых добровольцев).

У 8 (15%) из 54 пациентов с болезнью Гоше, а также у исследуемых лиц из контрольной группы патологическая инфильтрация костного мозга отсутствовала (см. фиг. 3). На фиг. 3 показана Ff-карта пациента без признаков патологической инфильтрации костного мозга, Ff = 86%.

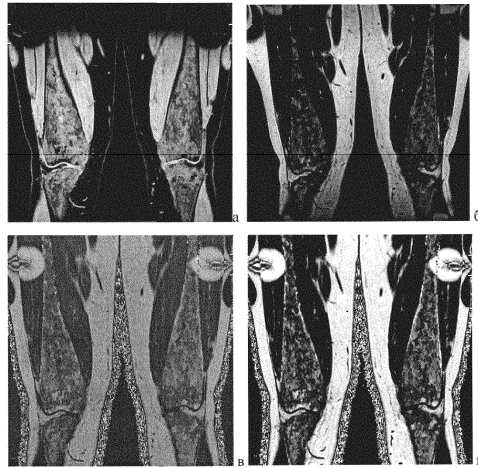
Примеры выполнения способа.

На фиг. 4а, б, в представлены примеры картированных изображений костного мозга у трех пациентов с различной степенью выраженности патологической инфильтрации костного мозга. Ff-карты 3-х пациентов, при этом на фиг 4а показан больной с выраженной степенью патологической инфильтрации (см. фиг. 4а, Ff равна 14%). На фиг. 4б показан больной с умеренно выраженной степенью патологической инфильтрации (см. фиг. 4б, Ff - 43%). На фиг. 3 в показан больной со слабовыраженной степенью патологической инфильтрации (в, Ff - 72%).

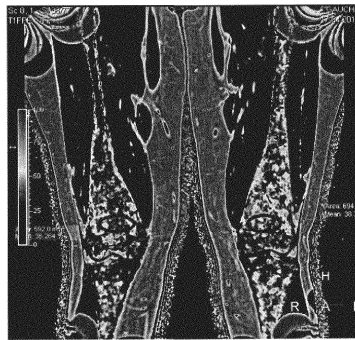
Таким образом, заявленный метод позволяет проводить неинвазивную количественную оценку степени патологической инфильтрации костного мозга болезни Гоше с высокой достоверностью ее выраженности, что необходимо для точного определения активности заболевания и эффективности патогенетической терапии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ определения степени выраженности патологической инфильтрации костного мозга при болезни Гоше, включающий магнитно-резонансное томографическое исследование (МРТ), отличающийся тем, что МРТ-исследование с использованием количественной визуализации химического сдвига проводят в области дистального отдела бедренных костей в корональной плоскости сканирования с толщиной сканируемого слоя 4 мм в импульсной последовательности mDIXON, получают четыре набора картированных изображений костного мозга в области дистального отдела бедренных костей и выбирают на них области интереса (region of interest, ROI), при анализе степени патологической инфильтрации костного мозга бедренных костей площадь ROI составляет в среднем 3,2 см², с учетом следующих критериев: отсутствие медуллярных остеонекрозов, зон остеосклероза, затем на построенных картах в области интереса ROI дистальных метадиафизов бедренных костей проводят сбор значений жировой фракции в процентах (Ff, %), которую определяют путем расчета Ff-карты с использованием программного приложения на базе IntelliSpace Portal 6.0, и при значении Ff менее 40% определяют степень патологической инфильтрации костного мозга как выраженную степень, при значении Ff 40-69% - как умеренно выраженную степень, при значении Ff 70-85% - как слабовыраженную степень, а при значении более 85% - отсутствие патологической инфильтрации.



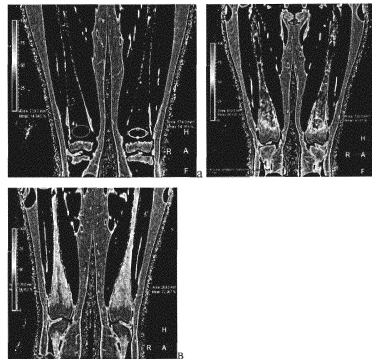
Фиг. 1а-г



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4а-в