

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Роль количественной МРТ
и спектроскопии скелетных мышц
в оценке результатов клинических
исследований**

**Молекулярная структура бокового
амиотрофического склероза
в российской популяции**

**Хроническая интоксикация
«веселящим газом»
как причина V_{12} -дефицитной
миелополинейропатии
у лиц молодого возраста**

**Оценка эффективности терапии
внутривенными иммуноглобулинами
мультифокальной моторной
нейропатии по данным УЗИ**

NEUROMUSCULAR

TOM 6

2

0

1

6

Журнал «Нервно-мышечные болезни» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2011 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в Elibrary, Ulrich's Periodical Directory, ResearchBible, AcademicKeys, iNeicon, ВИНИТИ, РГБ, Crossref, OCLC (Worldcat). Статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
О Р Г А Н И З А Ц И Я
О Б Щ Е С Т В О С П Е Ц И А Л И С Т О В
П О Н Е Р В Н О - М Ы Ш Е Ч Н Ы М Б О Л Е З Н Я М
www.neuromuscular.ru

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

Главная задача журнала «Нервно-мышечные болезни» – публикация современной информации о научных клинических исследованиях, диагностике, лечении неврологических заболеваний.

Цель издания – информировать специалистов по неврологии о достижениях в этой области, сформировать понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода в терапии, объединяя, кроме неврологов, врачей различных специальностей: специалистов в области нейрофизиологии и нейровизуализации, генетиков, педиатров, реабилитологов и всех интересующихся нервно-мышечной патологией.

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

4 ^{ТОМ 6}
'16

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр.15, ответственному секретарю,
e-mail: info@neuromuscular.ru

Выпускающий редактор Н.В. Жукова
Редактор-координатор Л.М. Борискина
Boriskina.lidiya@gmail.com

Корректор В.Е. Ефремова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций ПИ № ФС 77-44264
от 17 марта 2011 г.*

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Нервно-мышечные
болезни» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

Нервно-мышечные болезни.
2016. Том 6. № 4. 1–54

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 90986

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколер»

Тираж 7500 экз.

www.nmb.elpub.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, невролог, председатель Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Супонева Наталья Александровна, д.м.н., невролог, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ковальчук Мария Олеговна, невролог, аспирант отделения неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Дружинин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., невролог, ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Наумова Евгения Сергеевна, невролог, врач функциональной диагностики Клиники «Практическая неврология» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артеменко Ада Равильевна, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Дадали Елена Леонидовна, д.м.н., профессор, генетик, главный научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., генетик, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, невролог, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Калинкин Александр Леонидович, к.м.н., кардиолог, руководитель Центра медицины сна ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» (Москва, Россия)

Куренков Алексей Львович, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

Лапин Сергей Владимирович, к.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мальмберг Сергей Александрович, д.м.н., профессор, невролог ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России» (Москва, Россия)

Меркулова Дина Мироновна, д.м.н., профессор, невролог, руководитель Неврологического центра им. Б.М. Гехта, главный невролог департамента здравоохранения ОАО «РЖД» (Москва, Россия)

Пирадов Михаил Александрович, д.м.н., профессор, академик РАН, невролог, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор, генетик, заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Руденко Дмитрий Игоревич, д.м.н., невролог, руководитель Нейроцентра Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург, Россия)

Санадзе Александр Георгиевич, д.м.н., профессор, невролог, руководитель Московского миастенического центра (Москва, Россия)

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, невролог, заведующий кафедрой нервных болезней и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Строков Игорь Алексеевич, к.м.н., невролог, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., профессор, педиатр, руководитель научно-исследовательской лаборатории общей патологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Федотов Валерий Павлович, к.м.н., главный внештатный генетик Воронежской области, заведующий медико-генетической консультацией БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» (Воронеж, Россия)

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, невролог, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, заведующая научным отделом ФГБУЗ «Клиническая больница № 51 ФМБА России» (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гринь Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, нейрохирург, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», главный нейрохирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Казаков Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, невролог, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Николаев Сергей Глебович, к.м.н., невролог, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Новиков Михаил Леонидович, травматолог, ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева» (Ярославль, Россия)

Раденска-Лоповок Стефка Господиновна, д.м.н., профессор, ревматолог, руководитель лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия)

Ревенко Сергей Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

МакКомас Алан, профессор, невролог, Университет McMaster (Гамильтон, Канада)

Уртизберера Антони, педиатр, главный консультант отделения нервно-мышечной патологии в госпитале Эндэ, заместитель директора Центра обращений больных с нервно-мышечной патологией Эндэ (Эндэ, Франция)

Франссен Хессел, доцент, невролог, отделение неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

The journal "Neuromuscular Diseases" is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

Since 2011, the journal is included in the Scientific e-library and Russian Scientific Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with Research Electronic Library, Ulrich's Periodical Directori, ResearchBible, AcademicKeys, iNeicon, VINITI (All-Russian Institute of Scientific and Technical Information), RGB (The Russian State Library), CrossRef, OCLC (Worldcat); its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

The principal objective of the "Neuromuscular Diseases" journal is the publication of news in modern diagnostic tools, treatment facilities and research trials in the field of neuromuscular diseases.

The aim of the edition is to inform neurologists, EDX specialists, geneticists, pediatricians, specialists in visualization in neuromuscular diseases and rehabilitation specialists about achievements in this area; to create interdisciplinary approach in this field.

FOUNDED IN 2011

4^{Vol. 6}
'16

Editorial office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478. Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to the Executive Editor:
or e-mail: info@neuromuscular.ru

Managing Editor N.V. Zhukova
Editor-coordinator L.M. Boriskina
Boriskina.lidiya@gmail.com
Proofreader V.E. Efremova

Designer E.V. Stepanova

Maker-up E.A. Prokofieva
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.G. Prilepskaya, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(PII No. ФС77-44264
dated 17 March 2011).*

If materials are reprinted in whole or in
part, reference must necessarily be made
to the "Nervno-Myshechnye Bolezni".
The editorial board is not responsible
for advertising content.

The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.
The editorial board is not responsible
for advertising content.

The authors' point of view given
in the articles may not coincide with
the opinion of the editorial board.

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)
Nervno-Myshechnye Bolezni.
2016. Volume 6. No 4. 1–54

© PH "ABV-Press", 2016

Pressa Rossii catalogue index:
90986

Printed at the Mediacolor LLC

7,500 copies

www.nmb.elpub.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Nikitin Sergey S., MD, PhD, Professor, Neurologist, Chairman of the Regional Public Organization "Association of Neuromuscular Disorders Specialists" (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Suponeva Natalia A., MD, PhD, Neurologist, Head of the Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Kovalchuk Maria O., Neurologist, PhD Student, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)

SCIENTIFIC EDITORS

Drujinin Dmitry S., MD, PhD, Neurologist, Department of Neurological Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russian Federation)

Naumova Evgenia S., neurologist, doctor of functional diagnostics Clinic "Practical neurology" (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Artemenko Ada R., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher, Scientific and Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dadali Elena L., MD, PhD, Professor, Geneticist, Principal Researcher, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Zakharova Ekaterina Yu., MD, PhD, Geneticist, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Illarioshkin Sergey N., MD, PhD, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Neurologist, Head of the Department of Brain Researches, Deputy of General Director in Research Board, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalinkin Aleksandr L., MD, PhD, Cardiologist, Head of the Department of Sleep Medicine, Federal Clinical and Scientific Center, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Kurenkov Aleksey L., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher of the Board of Psychoneurology and Psychosomatic Pathology, Research Center of Children's Health, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Lapin Sergey V., MD, PhD, Allergist/Immunologist, Head of the Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Central Children's Clinical Hospital, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Merkulova Dina M., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of B.M. Gekht Neurological Center, Principal Neurologist of the Healthcare Department, OAO "RZhD" (Moscow, Russia)

Piradov Mikhail A., MD, PhD, Professor, Academician, Russian Academy of Sciences Neurologist, Director of the Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Polyakov Aleksandr V., MD, PhD, Professor, Geneticist, Head of the DNA Diagnostic Laboratory, Medical and Scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Rudenko Dmitry I., MD, PhD, Neurologist, Head of the Neurocenter, City Hospital No 2 (Saint Petersburg, Russia)

Sanadze Aleksandr G., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Moscow Myasthenia Center (Moscow, Russia)

Spirin Nikolay N., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Nervous System Diseases and Medical Genetics, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

Strokov Igor A., MD, PhD, Neurologist, Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sukhorukov Vladimir S., MD, PhD, Professor, Pediatrician, Head of the Research Laboratory of General Pathology, Yu.E. Veltishchev Moscow Research and Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Fedotov Valeriy P., MD, PhD, Principal Geneticist of Voronezh Region, Head of the Medical Genetic Counseling, Voronezh Regional Clinical Hospital No 1, (Voronezh, Russia)

Shnaider Natalia A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Head of the Neurological Center for Epileptology, Neurogenetics, and Brain Research, University Clinic, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Physician-in-Chief for Science, Clinical Hospital No 51, Federal Biomedical Agency of Russia (Krasnoyarsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Grin' Andrey A., MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Principal Neurosurgeon, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Kazakov Valeriy M., MD, PhD, Professor, Neurologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Nikolaev Sergey G., MD, PhD, Department of Neurology with Course of Neurosurgery, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Novikov Mikhail L., MD, Traumatology Surgeon, N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Care (Yaroslavl, Russia)

Radenska-Lopovok Stefka G., MD, PhD, Professor, Rheumatologist, Head of the Laboratory for Morphogenesis of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

Revenko Sergey V., MD, PhD, Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

McComas Alan, MD, PhD, Professor (McMaster University), Neurologist (Hamilton, Canada)

Urtizberea Andoni, MD, Pediatrician, Principal Consultant, Department of Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital, Deputy Director, Center for Resorts of Patients with Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital (Hendaye, France)

Franssen Hessel, MD, PhD, Associated Professor, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- Pierre G. Carlier, Benjamin Marty, Olivier Scheidegger, Paulo Loureiro de Sousa, Pierre-Yves Baudin, Eduard Snezhko, Dmitry Vlodavets*
Роль количественной магнитно-резонансной томографии и спектроскопии скелетных мышц в оценке результатов клинических исследований (часть I) 10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Н.Ю. Абрамичева, Е.В. Лысогогорская, Ю.С. Шпилюкова, А.С. Ветчинова, М.Н. Захарова, С.Н. Иллариошкин*
Молекулярная структура бокового амиотрофического склероза в российской популяции 21
- Ф.А. Хабиров, Т.И. Хайбуллин, Е.В. Гранатов, Н.Н. Бабичева, Л.А. Аверьянова, С.Р. Шакирзянова*
Результаты открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности препарата Аксоглатиран® ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) в сравнении с препаратом Копаксон®-Тева (Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль) у пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом 28

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Н.А. Супонева, Д.А. Гришина, Л.А. Легостаева, Е.Г. Мочалова*
Хроническая интоксикация «веселящим газом» (закистью азота) — причина В₁₂-дефицитной миелополинейропатии у лиц молодого возраста 37
- С.С. Никитин, Е.С. Наумова, Д.С. Дружинин*
Оценка динамики площади поперечного сечения периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии по данным ультразвукового исследования на фоне внутривенной терапии иммуноглобулинами: описание клинического случая 46

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА ПО ЭЛЕКТРОМИОГРАФИИ

- Направление на ЭНМГ-обследование 51

ИСТОРИЯ ОПИСАНИЯ «СИНДРОМА РАДИКУЛОНЕВРИТА» 52

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 54

Contents

LECTURES AND REVIEWS

- Pierre G. Carlier, Benjamin Marty, Olivier Scheidegger, Paulo Loureiro de Sousa, Pierre-Yves Baudin, Eduard Snezhko, Dmitry Vlodavets*
Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy as an outcome measure for clinical trials (part I). 10

ORIGINAL REPORTS

- N.Yu. Abramychева, E.V. Lysogorskaya, Yu.S. Shpilyukova, A.S. Vetchinova, M.N. Zakharova, S.N. Illarioshkin*
Molecular structure of amyotrophic lateral sclerosis in Russian population. 21

- F.A. Khabirov, T.I. Khaibullin, E.V. Granatov, N.N. Babicheva, L.A. Aver'yanova, S.R. Shakirzyanova*
Results of an open-label comparative randomized clinical trial of Axoglatiran® FS (F-Sintez, Russia) efficiency and safety in comparison with Copaxone®-Teva (Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Israel) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 28

CLINICAL CASE

- N.A. Suponeva, D.A. Grishina, L.A. Legostaeva, E.G. Mochalova*
Chronic intoxication with “laughing gas” (nitrous oxide) as a cause of B₁₂ deficiency myelopolyneuropathy in young adults 37

- S.S. Nikitin, E.S. Naumova, D.S. Druzhinin*
The sonographic dynamics of peripheral nerves cross sectional area changes in multifocal motor neuropathy treated with intravenous immunoglobulin: case report 46

THE RECOMMENDATIONS OF THE EXPERT ON THE ELECTROMYOGRAPHY BOARD

- Referral to EMG examination 51**

HISTORY OF “RADICULONEURITIS SYNDROME” DESCRIPTION 52

INFORMATION FOR AUTHORS 54

Роль количественной магнитно-резонансной томографии и спектроскопии скелетных мышц в оценке результатов клинических исследований (часть I)*

Pierre G. Carlier¹⁻³, Benjamin Marty^{1,2}, Olivier Scheidegger^{1,4}, Paulo Loureiro de Sousa⁵,
Pierre-Yves Baudin⁶, Eduard Snezhko³, Dmitry Vlodavets⁷

¹Institute of Myology, Pitie-Salpêtrière University Hospital; France, Paris;

²CEA, DSV, I2BM, MIRCen, NMR Laboratory; France, Paris;

³National Academy of Sciences, United Institute for Informatics Problems; Belarus, Minsk;

⁴Support Center for Advanced Neuroimaging (SCAN), Institute of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Inselspital, Bern University Hospital, and University of Bern; Switzerland;

⁵Strasbourg University, CNRS, ICube; France, Strasbourg;

⁶Consultants for Research in Imaging and Spectroscopy; Belgium, Tournai;

⁷N.I. Prirogov Russian National Medical Research University, Clinical Research Institute of Pediatrics; Russian Federation, Moscow

Контакты: Pierre G. Carlier p.carlier@institut-myologie.org

В последние годы наблюдается прогресс в терапии многих ранее считавшихся неизлечимыми нервно-мышечных болезней. Это служит толчком для разработки новых неинвазивных методов оценки результатов лечения. Данные методы можно разделить на 3 основные категории: функциональные пробы, биологические маркеры различных жидкостей организма и методы формирования изображений. Среди последних ядерная магнитно-резонансная томография (МРТ) предлагает большой спектр возможностей для определения таких характеристик скелетных мышц, как состав, функция и метаболизм. Сегодня в протоколы клинического исследования обычно входят следующие 3 метода оценки МРТ: 1) анализ площади поперечного сечения или объема мышц; 2) процент внутримышечного жира; 3) количество воды в режиме T2. Эти методы отражают соответственно количественную характеристику трофики мышц, хронические жировые дегенеративные изменения и отек (или в более широком смысле «активность болезни»). Из первых двух следует 4-й биомаркер — объем сократительной ткани. Картирование жировой фракции, получаемое в режиме Dixon, доказало свою способность обнаруживать небольшие изменения в составе мышц и неоднократно демонстрировало высокую чувствительность по сравнению со стандартной функциональной оценкой. Данный способ оценки результатов, вероятнее всего, будет утвержден регулируемыми органами.

Универсальность контрастных агентов, применяемых при МРТ, предоставляет множество дополнительных возможностей для определения характеристик скелетных мышц, что приведет к увеличению количества предлагаемых биомаркеров. Ультракороткое время появления эхо-сигнала (ultra-short echo time, UTE), усиление гадолинием и МРТ-эластография изучаются в качестве кандидатов для оценки интерстициального фиброза скелетных мышц. Существует несколько способов измерения мышечной перфузии и оксигенации с помощью МРТ. Режим магнитно-резонансной (МР) диффузии, аналогично алгоритмам анализа структуры ткани, может давать дополнительную информацию о мышечной организации на микро- и мезоскопическом уровнях [1]. Спектроскопия по фосфору ³¹P является эталонным методом для неинвазивной оценки мышечной активности во время и после тренировки. Спектроскопия по фосфору ³¹P в дистрофичной мышце в состоянии покоя [1] проявляется значительными нарушениями, а отдельные резонансные пики могут давать информацию о целостности клеточных мембран.

Значительные усилия направлены в сторону уменьшения времени формирования изображений с помощью различных подходов, таких как выделение сигналов жира и воды на T2-картированных изображениях, сформированных либо по одному МР-сканированию, либо с использованием нескольких МР-сканирований. В ближайшем будущем ожидается эффективное уменьшение длительности обследования. Это увеличит привлекательность метода оценки результатов МРТ мышц и будет в дальнейшем содействовать его интеграции в клинические исследовательские испытания.

Основания для использования магнитно-резонансной томографии в качестве метода оценки терапии при нервно-мышечных болезнях

Медицинский подход к нервно-мышечным болезням (НМБ) существенно изменился за последние два

десятилетия. Большинство НМБ, в особенности мышечная патология, имеет генетическое происхождение, подразумевающее отсутствие специфической терапии. Еще вчера лечение НМБ состояло из поддерживающей терапии и паллиативной помощи. Редкая встречаемость

* Публикуется на основании статьи: Carlier P.G., Marty B., Scheidegger O. et al. Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy as an outcome measure for clinical trials. J Neuromuscul Dis 2016;3(1):1–28. DOI: 10.3233/JND-160145. PMID: 27854210. С разрешения редакции.

рассматриваемых состояний на долгое время оставило орфанные болезни в стороне от основных направлений исследования фармацевтической промышленности. В настоящее время отношение к редким болезням радикально изменилось, что привело к их включению в основные исследовательские программы, осуществляемые общественными организациями на международном уровне. Важно понимать, что именно прогресс генной терапии и фармакогенетики в ближайшем будущем приведет к существенным изменениям в течении многих НМБ [2–13].

Благодаря разработке инновационных методов лечения за короткий период времени возникла необходимость контроля за изменением состояния мышечной ткани в результате терапевтического вмешательства, что в конечном итоге привело к созданию новых инструментов исследования. В идеале новые методы должны быть неинвазивными, количественными, экономически эффективными и позволять получать воспроизводимые результаты, доступные для интерпретации. Предлагаемые в настоящее время методы условно можно разделить на 3 категории: методы функциональной оценки, методы с использованием биологических маркеров различных жидкостей организма и методы формирования изображений.

Основными являются методы функциональной оценки, для которых разработано большое число измерительных устройств и протоколов, причем многие из них оптимизированы для измерения отдельных движений, тогда как другие направлены на выявление глобальных изменений в активности пациента [14–25]. Методы функциональной оценки относятся к актиметрии, новой быстро развивающейся дисциплине, и часто становятся единственным способом оценки состояния пациента в привычной для него среде через определенные периоды времени.

Методы с использованием нового класса биологических маркеров различных жидкостей организма дают обнадеживающие результаты, особенно после последних данных о возможностях использования мРНК.

Методы формирования изображений все чаще используют для оценки результата проводимой терапии. Любые методы формирования изображений требуют дорогостоящего оборудования, даже ультразвуковые приборы высокого разрешения не являются исключением. К недостаткам таких методов, как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), относится отсутствие портативности. Тем не менее МРТ — единственный способ, позволяющий в процессе одного сеанса исследования оценить анатомические особенности, структуру и функцию мышц. Такие функциональные возможности становятся все более понятными и используются с максимальной эффективностью. Это подтверждается требованиями к методам формирования изображений, предъявляемыми такими авторитетными контролирующими органами, как EMA и FDA.

В данной статье авторы попытались представить обзор опубликованных данных по использованию МРТ в качестве критерия оценки состояния мышц в современных условиях и потенциального инструмента для будущих исследований. Вместо обычного перечня основных исследований в обезличенном виде авторы постарались целенаправленно рассмотреть и прокомментировать наиболее информативные статьи, пытаясь создать предварительную базу для методического руководства и облегчить понимание принципов количественной оценки медицинских изображений в ежедневной практике. Авторы оставляют за собой право на субъективное суждение относительно разных частей данного обзора.

Количественные характеристики – необходимое условие использования магнитно-резонансной томографии мышц в качестве биомаркера

Для использования какого-либо показателя в качестве биомаркера необходимо придать ему количественную характеристику и доказать, что его наличие реально отражает специфические патологические изменения, которые могут быть точно измерены [26, 27]. Для того чтобы соответствовать этим требованиям, анализ медицинских изображений прошел длительный процесс эволюции, пока к стандартному качественному описанию патологических изменений не добавились количественные измерения. Это стало возможным благодаря технологическим инновациям, которые привели к созданию новейшего оборудования и разработке специализированных протоколов [28]. Процесс инноваций затронул методы анализа изображений всех систем и органов человека, а также и скелетные мышцы. Преимущества количественной обработки изображений для болезней, связанных с поражением мышц, как и для других заболеваний, многообразны: проще оценивать тяжесть болезни, появляется возможность следить за патологическими изменениями во времени, а также оценивать реакцию мышечной ткани на терапию.

МРТ мышц, так же как и для других органов, стала одним из основных способов количественного анализа изображений скелетных мышц [29]. Количественные переменные и индексы, полученные по данным МРТ и спектроскопии, оказались главными кандидатами на роль биомаркеров или методов измерения в клинических исследованиях, сфокусированных на патологии мышц.

Доступные сегодня методы оценки результатов терапии с помощью магнитно-резонансной томографии мышц

МРТ мышц и магнитно-резонансная (МР) спектроскопия позволяют получить информацию об анатомии, структуре, составе, а также физиологии и биохимии скелетных мышц (рис. 1). На сегодняшний день многие параметры и переменные МРТ, рассматриваемые

	Качественно	Количественно
• Трофика	Нормальная, гипо-, гипер-T1ВИ	→ ППС (см ²) Объем (см ³) (вне фазы в режиме Dixon)
• Хронические дегенеративные изменения		
# мышца с жировым замещением	Ранжирование на I–IV стадии (по T1ВИ)	→ Процент жировой инфильтрации (вода/жир в режиме Dixon)
# фиброз в мышце		Процент интерстициального коллагена (UTE режим DEMRI)
• «Активность заболевания»	Режим подавления жировой ткани на T2ВИ (STIR)	→ Измерение T2 (мс) (Множественные TE-изображения без жировой инфильтрации; V1-картирование)

Рис. 1. Характеристика скелетных мышц с помощью МРТ. Сравнение качественных и количественных методов. МРТ — магнитно-резонансная томография; T1ВИ, T2ВИ — взвешенные ядерно-магнитно-резонансные изображения T1, T2; ППС — площадь поперечного сечения; UTE — ультракороткое время появления эхо-сигнала; DEMRI — замедленное контрастное усиление МРТ; TE — время появления эхо-сигнала

мые в качестве потенциальных биомаркеров, продолжают исследовать в тестовом режиме. Только 3 способа оценки с помощью МРТ получили широкое признание в качестве адекватных методов длительного мониторинга состояния мышц. Даже несмотря на недостаточную доказательную базу, их систематически включают в программу новых клинических исследований. Целями МРТ-исследования являются:

- оценка трофики мышц путем измерения их поверхности и объема;
- оценка степени хронических дегенеративных изменений в мышцах посредством определения процентной выраженности сигнала от жировой ткани, инфильтрирующей мышцу;
- оценка активности течения болезни с помощью измерения времени релаксации сигнала от воды в мышечной ткани в режиме T2 в качестве индекса, характерного для прогрессирующих патологий.

Трофика скелетных мышц

Комбинация таких характеристик изображений МРТ, как высокое разрешение, высокий контраст, возможность трехмерного изображения и наличие эффективных алгоритмов коррекции искажений (главным образом, градиента нелинейности), делают МРТ эталоном измерения объема не только органов тела, но и скелетных мышц [30–33]. Точность измерения оценивается редко, поскольку это требует получения образцов аутопсии, однако в случаях, когда это было возможно, полученные результаты были весьма высоки [34]. Кроме того, воспроизводимость результатов и дискриминационную силу оценивали регулярно, и они также были признаны очень высокими

[35–38] и не уступающими данным, полученным при ультразвуковом исследовании [39] или КТ [40] (см. ниже). Следующие примеры иллюстрируют возможности МРТ для выявления едва различимых изменений трофики мышц. После введения ботулинического токсина в икроножную мышцу детям с церебральным параличом отмечено уменьшение объема массы мышцы на 4 % с компенсаторным увеличением объема камбаловидной мышцы на 4 % [41]. Определение объема мышц предплечья проводили повторно с учетом коэффициента вариации от 0,8 до 5,7 % для разных мышц [42]. Оценивали влияние отсутствия нагрузки на мышцы после нескольких недель физических упражнений с сокращением кровотока на фоне концентрических и эксцентрических движений малой интенсивности [43].

В большинстве случаев трофика мышц представляет больший интерес, чем изменение объема мышц. При определении объема мышцы для получения индекса трофики используют нормализацию по длине мышцы (чаще по длине соответствующей кости).

В пораженной мышце в качестве индекса трофики предпочтительно использовать истинную мышечную массу, а не общий мышечный объем. По этой причине индекс сократительной массы рассчитывают по объему мышцы или площади поперечного сечения (ППС) × (1 – жировая фракция), где значение жировой фракции берется из анализа изображений вода/жир (см. ниже) [44].

У пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией (ПМД) Дюшенна исследование индивидуальных объемов мышц, способных сокращаться, показало сложную связь с уменьшением мышечной силы. Выяснилось, что сила мышц пропорционально снижена в четырехглавой мышце

бедр в зависимости от потери мышечной ткани, тогда как предполагалось, что потеря сократительной мышечной ткани в задних мышцах бедра и передней большеберцовой мышце будет более значима [44].

В нормальной мышце или при наличии заболевания с равномерным поражением мышцы ППС измеряется на выбранных уровнях, например на среднем отрезке бедра. Полученные данные отражают соответствующие показатели трофики мышц [45–47], значительно сокращая длительность этапов получения и обработки информации. Подобный подход предполагает тщательный выбор места измерения относительно анатомических ориентиров. Эти ориентиры могут определяться поверхностно, например по верхней подвздошной кости или верхнему краю надколенника, или выбираются во время сканирования, предшествующего измерению [48]. Предпочтение обычно отдается внешним ориентирам из-за возможной путаницы при использовании таблиц сканера при переключении между конфигурациями катушки. Исправление неправильно установленного среза при проведении серии обследований намного проще, когда полностью отсканированы костные структуры. Это позволяет более точно воспроизвести результат при определении ППС по данным сканирования, нежели чем при использовании внешних анатомических ориентиров [48]. В случае, когда шаблон поражения мышцы в результате прогрессирования заболевания обладает определенной спецификой, например прогрессирует от проксимальных отделов к дистальным, или он просто неизвестен, предпочтительно получение изображений всей мышцы или по крайней мере срезов широких участков на наибольшей протяженности мышцы.

При обследовании детей возникают дополнительные методические сложности, связанные с процессом роста, что проявляется при повторных исследованиях. Это затрудняет выбор оптимального среза для анализа. Срез мышцы обычно выбирают с учетом увеличения длины мышцы. Для получения трехмерного изображения это можно сделать в процессе компьютерной обработки. При оценке двухмерных изображений срезов расстояние между срезами должно быть увеличено пропорционально измеренному росту, что часто не делают, так как это требует вмешательства в исследование.

До сих пор на практике тщательную оценку трофики мышцы проводят редко, за исключением отдельных исследований, так как это требует выполнения вручную сегментации изображений каждой отдельной мышцы. Это утомительный и времязатратный процесс. Продолжительные исследования мышечной трофики были проведены лишь для некоторых НМБ. Положительный эффект ферментзаместительной терапии, оцениваемый по изменению объема мышц ног, наблюдался у больных с болезнью Помпе уже через

6 мес лечения [49]. Через 1 год наблюдения ППС икроножной мышцы уменьшалась на 6,5 % у больных миозитом с включениями, в то время как этот показатель не менялся у пациентов с болезнью Шарко–Мари–Тута 1А типа [50]. В небольшой группе испытуемых со спинальной мышечной атрофией при использовании доказанной методики не обнаружено изменений мышечной трофики в нижних конечностях [51].

Предпринимаются попытки разработки программного обеспечения для автоматической сегментации изображений мышц. Немногие из предлагаемых решений позволяют получать надежные результаты. В частности, ни одно решение не увенчалось успехом при анализе пораженных мышц, инфильтрированных жировой тканью. Результаты, полученные с использованием одной из новейших программ автоматической сегментации, все равно приходится контролировать с помощью ручной сегментации [52]. Предложено определять общие параметры мышечной массы на основании интенсивности гистограмм цельных сегментов конечностей [53]. С определенными допущениями появляется преимущество по сравнению с простыми клиническими внешними измерениями, что позволяет игнорировать то, что не все мышцы, как правило, одинаково затронуты болезнью. В мышцах бедра у собак породы золотистый ретривер с мышечной дистрофией (Golden Retriever muscular dystrophy, GRMD) в зависимости от конкретной мышцы обнаружено увеличение трофики мышцы, нормальная трофика или ее уменьшение с возрастом. Трофика оценивалась в зависимости от объема мышц, который был нормализован по отношению к массе тела [54]. Если сосредотачивать внимание на тех мышцах, которые значительно пострадали, но не полностью разрушены, применение этого метода увеличивает возможность обнаружить изменения в течении болезни. В то же время общее измерение менее пораженных мышц с помощью эффекта разбавления уменьшает возможность регистрации происходящих изменений. Наиболее реалистичный подход представляет собой обращение к интерактивным решениям программного обеспечения. При этом участие врача в процессе исследования остается обязательным, например, в случаях необходимости просмотра сегментированных объемов для проверки ошибок. В настоящее время по крайней мере одна реализация такого программного обеспечения, основанного на алгоритме сегментации изображений методом случайного блуждания, находится на стадии разработки [55]. С помощью этого метода врач-рентгенолог должен найти каждую мышцу не на всех, а только на 5–10 снимках. Если границы мышцы в ходе автоматического алгоритма определяются неправильно, врач может сразу исправить в ошибочно выбранной области с помощью курсора. Исследования, проведенные на мышцах

бедр, показали сопоставимые результаты с ручной сегментацией, выраженные в показателях объема мышцы с учетом межоператорской вариабельности, с преимуществом в длительности обработки (не более 10 мин) ограниченного числа срезов. Этот процесс может быть дополнительно ускорен за счет оптимизации программного обеспечения, например улучшения его производительности, а также посредством введения некоторых предварительных параметров контуров мышц и их расположения.

Сложность сегментации изображений мышц и основная причина отказа от автоматического распознавания часто связаны с отсутствием видимых контуров на некоторых участках окружности мышц. Это особенно актуально при получении стандартных последовательностей T1ВИ или T2ВИ (взвешенные изображения). Один из способов улучшения данной ситуации заключается в выполнении сегментации изображений, которые обеспечивают больший контраст между мышечной тканью и фасцией. Это получается на изображениях многовекторного эха, сделанных в определенное время, когда сигналы от воды и жира находятся в противоположных фазах (см. ниже). В нашей лаборатории измерения трофики мышц систематически проводятся с использованием данного типа изображений. Попытки дополнительно усилить контрастность фасции и апоневроза до сих пор не увенчались успехом.

Еще одна причина для высококачественной оценки трофики мышц — отсутствие жировых дегенеративных изменений у детей на начальной стадии развития НМБ. Детские неврологи выдвинули гипотезу о том, что относительно незначительное изменение мышечной трофики может быть ранним признаком поражения мышц (Robert Carlier и Susana Quijano-Roy, личное общение). Это предположение нуждается в подтверждении с применением быстрых и удобных в использовании методов сегментации.

Хронические дегенеративные изменения

Хронические повреждения миоцитов, фиброзные продольные изменения волокон приводят к замещению сократительных тканей жировой и/или соединительной тканью. Визуализация фиброза на изображениях МРТ остается сложной проблемой, которая будет обсуждаться далее. Напротив, жировые дегенеративные изменения легко обнаружить и оценить количественно в режиме T2ВИ или даже в T1ВИ, чему способствуют различия в резонансных частотах (химический сдвиг) и скоростях релаксации между водой и липидами водородных компонентов (для углубленного ознакомления см. [56, 57]).

Визуальная классификация жировой инфильтрации по T1ВИ, например по шкале Lamminen—Mercuri [58], приемлема для диагностических целей, но совершенно не подходит для наблюдения за медленно про-

грессирующими хроническими дегенеративными изменениями.

Если предположить, что человеческий глаз позволяет классифицировать нарушения по шкале от 1 до 4, ошибка определения в сторону содержания жировой фракции может составить в среднем около 17,6 %. Даже при самых тяжелых формах дистрофии разрушение мышц не достигает таких темпов в течение года. При поясно-конечностной форме мышечной дистрофии 2I типа было предложено отказаться от классификации Lamminen—Mercuri для оценки прогрессирования процесса [59]. Иногда в качестве решения предлагается выполнить на одном экране сравнение серии всех T1ВИ, которые были получены в различных точках за период наблюдения. Просмотр изображений таким способом при проведении повторной серии, безусловно, помогает обнаружить изменения, однако результат зависит от наблюдателя. При использовании этого метода невозможно определить порог чувствительности, а также выполнить количественную оценку, необходимую для сравнения клинических случаев или результатов вмешательств. Попытки извлечь пользу из кажущегося простым метода при разделении воды и жировой ткани по порогу, применяемому к обычным T1ВИ, предпринимались неоднократно [53, 60, 61]. В некоторых исследованиях принимали в расчет возможность совместить жировую ткань и воду в одном и том же вокселе (объемном элементе изображения) и вычислить жировую фракцию с использованием линейного разделения чисто жирового и чисто мышечного сигналов [60]. Последние исследования позволили провести двойное разделение между вокселями жировой и мышечной ткани, что недостаточно для оценки жировой ткани, инфильтрирующей мышцы в случае хронического мышечного заболевания [53, 61]. Все эти подходы, основанные на анализе стандартных T1ВИ, предполагают наличие идеальных по гомогенности передатчика и приемника, что в реальных условиях не происходит. Это, возможно, является актуальным при использовании систем с напряженностью магнитного поля 0,5 Тл и не распространяется на аппараты с высокой напряженностью магнитного поля (> 3 Тл), а также если прием информации производится с помощью поверхностных катушек. До тех пор, пока технические решения для обеспечения высокой гомогенности полей передатчика и приемника не будут найдены и реализованы и/или не будет проводиться полного исправления недостатков во время постобработки, следует избегать разделения мышц и жировой ткани на основании напряженности магнитного поля. Такой метод разделения кажущейся простотой может вводить в заблуждение, особенно неспециалистов.

Для наблюдения за хроническими мышечными дегенеративными изменениями сегодня отдается предпоч-

тение изучению особенностей последовательностей изображений воды/жира, основанное на методе Dixon [62]. В этом случае используется сдвиг фазы, который постепенно развивается во время появления эхо-векторов для разделения сигналов от воды и жира. Главное преимущество этого метода заключается в том, что разделение между водой и жиром не зависит от гомогенности основного магнитного поля, и, как следствие, могут быть исследованы большие объемы тканей.

В стандартной версии режима Dixon рассматривается только метиленовый ответ от липидов и последовательно получаются 2, а лучше 3 изображения с жиром и водой в фазу или противофазу, разделяющие воду и жировые компоненты. Двухточечный (расширенный) режим Dixon позволяет получать удовлетворительные результаты при исследовании ткани печени. Тем не менее для мышц различия компонентов воды и жира могут обнаруживаться между конечностями или внутри сегментов конечностей, причем последний вариант является большей проблемой [29]. При использовании трехточечного метода Dixon этой проблемы почти всегда можно избежать.

Игнорирование других липидных ответов приводит к некоторым неточностям [63]. Этот процесс можно усовершенствовать за счет лучшего моделирования липидного спектра. Как правило, применяется комбинирование 3 или 4 главных откликов, что требует получения 6 эхо-сигналов и последующего тщательного расчета [64]. Этот способ оценки, известный как режим IDEAL (Iterative Decomposition of water and fat with Echo Asymmetry and Least-square estimation, интерактивная декомпозиция сигналов от воды и жира с асимметрией эхо-сигналов и методом оценки наименьших квадратов) и T2*-IDEAL, сегодня является самым прогрессивным способом визуализации воды/жира. Получение многократных откликов подразумевает относительно длительный сбор информации и продолжительное время повторения с необходимостью коррекции T2*. Режим IDEAL более точно измеряет гидратированную фракцию жира и имеет потенциал для выявления различий в липидном спектре, вызванных питанием или болезнью. В скелетных мышцах для этого мало оснований, а если они есть, то обнаружить изменения в стандартных условиях будет крайне сложно.

Если рассматривать относительную интенсивность липидного спектра инфильтрации мышцы как не зависящего от состояния пациента показателя, кажется разумным предположение, что нет необходимости тратить время на получение 6 эхо-сигналов. Для того чтобы получить точную жировую фракцию из стандартного трехточечного измерения, к жировому сигналу должен быть применен линейный поправочный коэффициент. Поправочный коэффициент, определенный для нашей лаборатории, составляет 1,82 [65].

Как и содержание мышечной ткани, количество отображенного жира может варьировать. Содержание

жировой ткани можно определить простым способом: по проценту от фактического МР-сигнала в вокселе или по мышце, изменения в которой можно отнести на счет жира. Поправки к режимам T1 и T2* могут быть применены в зависимости от времени повторений (repetition times, TR) и выбранных TE (echo time, время появления эхо-сигнала). Можно попытаться выразить содержание жира в граммах на единицу мышечной массы или объема. Такие методы разработаны для оценки состояния печени и требуют дополнительных допущений или измерений отложения липидов в тканях [66].

Как уже говорилось выше, соблюдение последовательности — ключевой момент в клинических испытаниях. Простота исполнения также является важным фактором для обеспечения корректного формирования последовательности. Учитывая этот факт, мы, на момент написания данной статьи, рекомендуем применение трехточечного (если возможно, трехмерного) режима Dixon с измерением удельного веса и плотности протонов (например, TR = 10 мс и магнитный угол переворота = 3°) для визуализации вода/жир в пораженных мышцах [29]. Стандартизированный поправочный коэффициент для липидного спектра может применяться или не применяться, и генерируется прямой процент параметрических карт жирового сигнала. Точность измерения может быть потеряна, но в контексте продолжительных исследований (с вмешательством или без него) аккуратность и дискриминационная способность не меняются.

При низком содержании внутримышечного жира нет необходимости применять сложные, рискованные методы [67, 68]. Чувствительность обнаружения липидов можно повысить за счет уменьшения TR в двухмерном режиме Dixon или увеличения магнитного угла переворота в трехмерном режиме Dixon, при этом точность относительной фракции будет сохранена путем применения поправочных коэффициентов для сатурации воды.

Несмотря на то, что разделение вода/жир, основанное на различиях химического сдвига, является передовым методом для оценки жировой инфильтрации в тканях, многие клинические специалисты по-прежнему измеряют моноэкспоненциальный T2-распад мышц [69–73]. При отсутствии мобильных липидов в тканях увеличение сигнала на T2ВИ указывает на наличие воспаления, отека, изменений. Увеличение T2 из-за воспаления или отека редко превышает 5–10 мс. Однако, когда имеются жировые дегенеративные изменения, из-за более длинного T2 липидов по сравнению с водой моноэкспоненциальное приближение T2-распада выражено в основном за счет степени жировой инфильтрации, и общий мышечный сигнал T2ВИ становится в значительной степени мерой содержания жира в тканях [74], что проявляется высокой корреляцией между общим

сигналом T2 и жировой фракцией, рассчитанной по изображениям, полученным в режиме Dixon [65], или липидной фракцией, измеренной с помощью ^1H (протонной) локальной спектроскопии [72].

Основываясь на истинном разделении вода/жир либо предполагая их по общим изменениям в последовательности T2, большое число наблюдений указывает на то, что хронические мышечные дегенеративные изменения можно не только оценить с высокой точностью, но и контролировать течение болезни и ответ на терапию. Это было продемонстрировано на примере отдельных НМБ.

Показано, что у пациентов с ПМД Дюшенна отложение жира в бедре составило 5 % в год, тогда как наличие 50 % жира от общей массы тела является предиктором потери способности к передвижению в следующем году [36]. В небольшой группе из 3 взрослых пациентов с ПМД Беккера скорость жировой инфильтрации на бедре составила 3,7 % в год [75]. У пациентов с ПМД Дюшенна в режиме ручной сегментации мышц и ППС сократительных тканей определяется похожий процент жирового распределения [44]. Сопоставление процентного содержания жировых карт со шкалой Lamminen—Mercuri продемонстрировало систематическое завышение показателей жировых дегенеративных изменений по сравнению с качественными методами [63].

Исследование мышц предплечья у пациентов с ПМД Дюшенна показало большее вовлечение мышц-сгибателей по сравнению с разгибателями и намного более выраженное прогрессирование жировой инфильтрации у пациентов, лишенных возможности передвигаться, по сравнению с теми, кто может ходить [76, 77].

Применение кортикостероидов юношами с ПМД Дюшенна в течение 1 года остановило процесс жировой инфильтрации в мышцах бедра и голени, тогда как без терапии скорость нарастания жировой инфильтрации составила 7 и 3 % соответственно [78]. Тяжесть болезни определялась по степени жировых дегенеративных изменений в течение 18 мес на основании только параметров интенсивности сигнала T1WI с демонстрацией различий как между пациентами, так и отдельными мышцами [79]. В соответствии с современными стандартами количественных методов анализа подобный подход получения изображений считается устаревшим и не рекомендован для дальнейших исследований. Тот же самый метод был использован ранее в сочетании с измерениями общего сигнала T2 для описания особенностей вовлечения мышц у 5 пациентов с ПМД Дюшенна [70].

В мультицентровом исследовании пациентов с поясно-конечностной мышечной дистрофией 2I типа в течение 1 года было однозначно установлено превосходство количественной визуализации воды/жира. Выявлены статистические различия содержания жира

от 1 до 4 % в мышцах ног, в то время как оценка по шкале Lamminen—Mercuri не показала никаких отклонений и стандартный функциональный анализ не достиг статистической значимости, за исключением тестов оценки дыхательной функции [59].

Количественная визуализация вода/жир выявила бимодальное распределение жировых дегенеративных изменений в мышцах у пациентов с лице-плече-лопаточной формой дистрофии, а также прогрессирование поражения мышц по восходящему типу (в направлении от дистальных к проксимальным отделам) [80].

У больных окулофарингеальной мышечной дистрофией содержание жира в нижних конечностях увеличилось на 1,5 % за 13 мес, в то время как оно оставалось неизменным в группе контроля с соответствующим возрастным распределением [81]. Стандартная обширная функциональная оценка по шкале MFM (Motor Function Measure) и визуальная классификация не выявили никаких изменений за тот же период наблюдений.

Высокая чувствительность режима Dixon была продемонстрирована у взрослых пациентов с болезнью Помпе, большинство из которых имели более медленное течение болезни по сравнению с больными, страдающими дистрофинопатиями. В мышцах ног у больных с гликогенозом 2-го типа скорость средней годовой жировой инфильтрации достоверно составила менее 1 % [82].

У пациентов с болезнью Шарко—Мари—Тута 1A типа общая жировая фракция в мышцах значительно увеличилась в течение 12 мес наблюдения на уровне икроножной мышцы (1,2 %), но не на уровне бедра (0,2 %), у пациентов с миозитом с включения — на уровне икроножной мышцы (2,6 %) и бедра (3,3 %) [50].

У пациентов с поражениями ротаторных мышц количественная оценка жировых дегенеративных изменений была выше и больше коррелировала со степенью мышечных разрывов, чем с атрофией в пораженных мышцах [83, 84].

У больных боковым амиотрофическим склерозом показатели общих измерений сигнала T2 в ногах значительно увеличились за 4 мес, зарегистрированное прогрессирование жировых дегенеративных изменений коррелировало со снижением максимального произвольного изометрического сокращения при тыльном сгибании стопы [85].

У больных сахарным диабетом 2-го типа отображалось преимущественное распределение жировой ткани внутримышечно, однако общее содержание жира в ногах не изменялось [86].

При исследовании всего тела в режиме Dixon было отмечено повышенное содержание жира в миоцитах у пациентов с гиперкалиемическим периодическим параличом [87].

Изменения в составе скелетных мышц на МРТ-изображениях систематически и последовательно выявлены у пациентов самого преклонного возраста.

Процентное содержание сигнала от жира обычно удваивается (с 2 до 4 %) в период между 2-м и 7-м десятилетиями жизни [88–92]. В большей степени это является истинным увеличением содержания жира в мышцах и мало отражает потерю сократительной ткани с возрастом [90].

Внутримышечное содержание жира в пораженной мышце можно рассматривать как показатель устойчивых повреждений мышц за время жизни пациента, что делает его надежным биомаркером. Хотелось бы использовать увеличение или стабилизацию степени жировой инфильтрации на протяжении определенного периода в качестве количественного показателя прогрессирования болезни или ответа на лечение. При мышечной дистрофии, особенно миопатии Дюшенна у мальчиков, тяжесть болезни может сильно варьировать, что выражается в годовых показателях жирового перерождения в диапазоне от +3 до +15 % [36, 76, 93]. Это серьезно осложняет интерпретацию любого терапевтического вмешательства.

Сложность оценки возникает при рассмотрении пациентов с различной степенью тяжести болезни: если через 1 год после лечения содержание жира увеличивается на 5 %, то следует ли это расценивать как положительный результат у пациента с тяжелым течением болезни, а в случаях более легкого течения болезни насколько этот результат свидетельствует об ухудшении состояния? Ответ на вопрос можно получить только при проведении стандартного плацебо-контролируемого исследования на достаточно большой группе пациентов, однако подобный классический подход не решает проблемы индивидуального уровня наблюдаемых изменений и ставит вопрос перед этическим комитетом в отношении задержки лечения больных со смертельным заболеванием потенциально эффективным препаратом. Можно было бы предложить использовать каждого пациента в качестве контроля и после периода наблюдения определить, имеется ли тенденция в снижении прогрессирования жировой дегенерации после начала терапии. Это позволило бы оценить ответ каждого больного на лечение, но при этом по-прежнему не ре-

шает этической проблемы. Поскольку внутримышечное содержание жира — общее отражение всех повреждений мышц, полученных на протяжении жизни, то само по себе оно является точным индикатором тяжести болезни с учетом возраста испытуемых. В определенном возрасте чем выше будет содержание жира, тем предполагаемая скорость жировой трансформации будет больше.

Несмотря на ограниченное количество данных об изменениях в мышцах предплечья, исследование Genethon DMD по изучению естественного течения ПМД Дюшенна подтверждает сказанное выше [94]. Референсные таблицы могут быть составлены путем объединения всех данных, полученных в разных исследованиях по изучению естественного течения болезни.

В то же время наблюдалась сильная корреляция подлинного содержания жира в мышце с годовым увеличением внутримышечного жира у взрослых пациентов с болезнью Помпе с относительно мягким и одинаковым течением болезни, а также с диффузным распределением жировых дегенеративных изменений в мышцах ног [82].

При значительном жировом замещении соотношение между фракцией жира и скоростью его накопления графически представляет собой плато. Нельзя ожидать действительного увеличения фракции жира на 15 %, когда его содержание достигает 80 %, однако это возможно, если исходное содержание жира составляет 40 %. Для того чтобы избежать сигмоидального соотношения содержания жира к прогрессированию его накопления, необходима нормализация прогрессирования жирового замещения к сохраняющейся фракции сократительной ткани мышцы, т.е. анализ истинной скорости замещения мышечных волокон жиром. В приведенном выше примере увеличение содержания жира на 15 % будет наблюдаться, если объем сократительной ткани составляет 60 % и тяжесть поражения остается постоянной, что будет соответствовать увеличению содержания жира на 5 % при снижении представленности сократительной ткани на 20 %.

Продолжение читайте в следующем номере.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bryant N.D., Li K., Does M.D. et al. Multi-parametric MRI characterization of inflammation in murine skeletal muscle. *NMR Biomed* 2014;27:716–25.
2. Arechavala-Gomez V., Anthony K., Morgan J., Muntoni F. Antisense oligonucleotide-mediated exon skipping for Duchenne muscular dystrophy: Progress and challenges. *Curr Gene Ther* 2012;12:152–60.
3. Blat Y., Blat S. Drug discovery of therapies for duchenne muscular dystrophy. *J Biomol Screen* 2015;10:1189–203. Epub 2015 May 14.
4. Bushby K., Finkel R., Wong B. et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2014;50:477–87.
5. Buyse G.M., Voit T., Schara U. et al. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): A double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1748–57.

6. Cirak S., Arechavala-Gomez V., Guglieri M. et al. Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: An open-label, phase 2, dose-escalation study. *Lancet* 2011;378:595–605.
7. Douglas A.G.L., Wood M.J.A. Splicing therapy for neuromuscular disease. *Mol Cell Neurosci* 2013;56:169–85.
8. Erriquez D., Perini G., Ferlini A. Non-coding RNAs in muscle dystrophies. *Int J Mol Sci* 2013;14:19681–704.
9. Mercuri E., Muntoni F. Muscular dystrophy: New challenges and review of the current clinical trials. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:701–7.
10. Muntoni F., Wood M.J.A. Targeting RNA to treat neuromuscular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:621–37.
11. Scotter E.L., Shaw C.E. Neuromuscular disease: New insights and avenues for therapy. *Lancet Neurol* 2013;12:13–5.
12. Touznik A., Lee J.J.A., Yokota T. New developments in exon skipping and splice modulation therapies for neuromuscular diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:809–19.
13. Voit T., Topaloglu H., Straub V. et al. Safety and efficacy of drisapersen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DEMAND II): An exploratory, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Neurol* 2014;13:987–96.
14. Decostre V., Canal A., Ollivier G. et al. Wrist flexion and extension torques measured by highly sensitive dynamometer in healthy subjects from 5 to 80 years. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:4. Epub 2015 Jan 31.
15. Hogrel J.-Y., Allenbach Y., Canal A. et al. Four-year longitudinal study of clinical and functional endpoints in sporadic inclusion body myositis: Implications for therapeutic trials. *Neuromuscul Disord* 2014;24:604–10.
16. Lynn S., Aartsma-Rus A., Bushby K. et al. Measuring clinical effectiveness of medicinal products for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2015;25:96–105.
17. Mayhew A., Mazzone E.S., Eagle M. et al. Development of the performance of the upper limb module for Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:1038–45.
18. Mazzone E., De Sanctis R., Fanelli L. et al. Hammersmith functional motor scale and motor function measure-20 in non ambulant SMA patients. *Neuromuscul Disord* 2014;24:347–52.
19. Mazzone E.S., Vasco G., Palermo C. et al. A critical review of functional assessment tools for upper limbs in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2012;54:879–85.
20. McDonald C.M., Henricson E.K., Abresch R.T. et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: Reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve* 2013;48:357–68.
21. Pane M., Mazzone E.S., Sormani M.P. et al. 6 Minute walk test in Duchenne MD patients with different mutations: 12 month changes. *PLoS One* 2014;9:e83400.
22. Scott E., Eagle M., Mayhew A. et al. Development of a functional assessment scale for ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy. *Physiother Res Int* 2012;17:101–9.
23. Seferian A.M., Moraux A., Annoussamy M. et al. Upper limb strength and function changes during a one-year follow-up in non-ambulant patients with Duchenne Muscular Dystrophy: An observational multicenter trial. *PLoS One* 2015a;10:e0113999.
24. Seferian A.M., Moraux A., Canal A. et al. Upper limb evaluation and one-year follow up of non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: An observational multicenter trial. *PLoS One* 2015b;10:e0121799.
25. Servais L., Deconinck N., Moraux A. et al. Innovative methods to assess upper limb strength and function in non-ambulant Duchenne patients. *Neuromuscul Disord* 2013;23:139–48.
26. Strimbu K., Tavel J.A. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5:463–6.
27. Vasan R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: Molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113:2335–62.
28. Tofts P.S. Quantitative MRI of the brain: Measuring changes caused by disease. *John Wiley*, 2003.
29. Hollingsworth K.G., de Sousa P.L., Straub V., Carlier P.G. Towards harmonization of protocols for MRI outcome measures in skeletal muscle studies: Consensus recommendations from two TREAT-NMD NMR workshops, 2 May 2010, Stockholm, Sweden, 1–2 October 2009, Paris, France. *Neuromuscul Disord* 2012;22(Suppl 2):S54–67.
30. Hunter D.J., Zhang W., Conaghan P.G. et al. Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkers in OA. *Osteoarthritis Cartil* 2011;19:557–88.
31. Jovicich J., Marizzoni M., Sala-Llonch R. et al. Brain morphometry reproducibility in multi-center 3T MRI studies: A comparison of cross-sectional and longitudinal segmentations. *Neuroimage* 2013;83:472–84.
32. Mills K.L., Tamnes C.K. Methods and considerations for longitudinal structural brain imaging analysis across development. *Dev Cogn Neurosci* 2014;9:172–90.
33. Xi W., Perdanasari A.T., Ong Y. et al. Objective breast volume, shape and surface area assessment: a systematic review of breast measurement methods. *Aesthetic Plast Surg* 2014;38:1116–30.
34. Mitsiopoulos N., Baumgartner R.N., Heymsfield S.B. et al. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol* 1998;85:115–22.
35. Barnouin Y., Butler-Browne G., Voit T. et al. Manual segmentation of individual muscles of the quadriceps femoris using MRI: A reappraisal. *J Magn Reson Imaging* 2014;40:239–47.
36. Fischmann A., Hafner P., Gloor M. et al. Quantitative MRI and loss of free ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol* 2013;260:969–74.
37. Thomas M.S., Newman D., Leinhard O.D. et al. Test-retest reliability of automated whole body and compartmental muscle volume measurements on a wide bore 3T MR system. *Eur Radiol* 2014;24:2279–91.
38. Wagner K.R., Fleckenstein J.L., Amato A.A. et al. A phase I/II trial of MYO-029 in adult subjects with muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2008;63:561–71.
39. e Lima K.M.M., da Matta T.T., de Oliveira L.F. Reliability of the rectus femoris muscle cross-sectional area measurements by ultrasonography. *Clin Physiol Funct Imaging* 2012;32:221–6.
40. Strandberg S., Wretling M.-L., Wredmark T., Shalabi A. Reliability of computed tomography measurements in assessment of thigh muscle cross-sectional area and attenuation. *BMC Med Imaging* 2010;10:18.
41. Williams S.A., Reid S., Elliott C. et al. Muscle volume alterations in spastic muscles immediately following botulinum toxin type-A treatment in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:813–20.
42. Smeulders M.J.C., van den Berg S., Oudeman J. et al. Reliability of *in vivo* determination of forearm muscle volume using 3.0 T magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:1252–5.
43. Yasuda T., Loenneke J.P., Thiebaud R.S., Abe T. Effects of detraining after blood flow-restricted low-intensity concentric or eccentric training on muscle size and strength. *J Physiol Sci* 2015;65:139–44.
44. Wokke B.H., van den Bergen J.C., Versluis M.J. et al. Quantitative MRI and strength measurements in the assessment of muscle quality in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2014b;24:409–16.
45. Hogrel J.-Y., Barnouin Y., Azzabou N. et al. NMR imaging estimates of muscle volume and intramuscular fat infiltration in the thigh: Variations with muscle, gender, and age. *Age* 2015;37(3):9798.
46. Morse C.I., Degens H., Jones D.A. The validity of estimating quadriceps volume from single MRI cross-sections in young men. *Eur J Appl Physiol* 2007;100:267–74.
47. Tanaka N.I., Kanehisa H. Applicability of single muscle CSA for predicting segmental muscle volume in young men. *Int J Sports Med* 2014;35:608–14.

48. Fischmann A., Morrow J.M., Sinclair C.D.J. et al. Improved anatomical reproducibility in quantitative lower-limb muscle MRI. *J Magn Reson Imaging* 2014;39:1033–8.
49. Ravaglia S., Pichiecchio A., Ponzio M. et al. Changes in skeletal muscle qualities during enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis: Temporal and spatial pattern of mass vs. strength response. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:737–45.
50. Morrow J.M., Sinclair C.D.J., Fischmann A. et al. MRI biomarker assessment of neuromuscular disease progression: A prospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2015;4422:1–13.
51. Sproule D.M., Montgomery M.J., Punyanitya M. et al. Thigh muscle volume measured by magnetic resonance imaging is stable over a 6-month interval in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2011;26:1252–9.
52. Karlsson A., Rosander J., Romu T. et al. Automatic and quantitative assessment of regional muscle volume by multi-atlas segmentation using whole-body water-fat MRI. *J Magn Reson Imaging* 2015;41:1558–69.
53. Mattei J.P., Le Fur Y., Cuge N. et al. Segmentation of fascias, fat and muscle from magnetic resonance images in humans: The DISPI-MAG software. *Magn Reson Mater Phys Biol Med* 2006;19:275–9.
54. Kornegay J.N., Bogan J.R., Bogan D.J. et al. Canine models of Duchenne muscular dystrophy and their use in therapeutic strategies. *Mamm Genome* 2012;23:85–108.
55. Carlier P.G., Shukelovich A., Baudin P.Y. et al. Fast, precise, interactive segmentation of skeletal muscle NMR images. *Neuromuscul Disord* 2014;24:836–37.
56. Bley T.A., Wieben O., Francois C.J. et al. Fat and water magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:4–18.
57. Hu H.H., Kan H.E. Quantitative proton MR techniques for measuring fat. *NMR Biomed* 2013;26:1609–29.
58. Lamminen A.E. Magnetic resonance imaging of primary skeletal muscle diseases: Patterns of distribution and severity of involvement. *Br J Radiol* 1990;63:946–50.
59. Willis T.A., Hollingsworth K.G., Coombs A. et al. Quantitative muscle MRI as an assessment tool for monitoring disease progression in LGMD2I: a multicentre longitudinal study. *PLoS One* 2013;8:e70993.
60. Leroy-Willig A., Willig T.N., Henry-Feugas M.C. et al. Body composition determined with MR in patients with Duchenne muscular dystrophy, spinal muscular atrophy, and normal subjects. *Magn Reson Imaging* 1997;15:737–44.
61. Pichiecchio A., Uggetti C., Eggitto M.G. et al. Quantitative MR evaluation of body composition in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur Radiol* 2002;12:2704–9.
62. Ma J. Dixon techniques for water and fat imaging. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:543–58.
63. Wokke B.H., Bos C., Reijnierse M. et al. Comparison of dixon and T1-weighted MR methods to assess the degree of fat infiltration in duchenne muscular dystrophy patients. *J Magn Reson Imaging* 2013;38:619–24.
64. Hu H.H., Börner P., Hernando D. et al. ISMRM workshop on fat-water separation: Insights, applications and progress in MRI. *Magn Reson Med*. 2012;68:378–88.
65. Azzabou N., Loureiro de Sousa P., Caldas E., Carlier P.G. Validation of a generic approach to muscle water T2 determination at 3T in fat-infiltrated skeletal muscle. *J Magn Reson Imaging* 2015b;41:645–53.
66. Longo R., Pollesello P., Ricci C. et al. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 1995;5:281–5.
67. Azzabou N., Carlier P.G. Fat quantification and T2 measurement. *Pediatr Radiol* 2014;44:1620–1.
68. Kim H.K., Serai S., Merrow A.C. et al. Objective measurement of minimal fat in normal skeletal muscles of healthy children using T2 relaxation time mapping (T2 maps) and MR spectroscopy. *Pediatr Radiol* 2014;44:149–57.
69. Forbes S.C., Willcocks R.J., Triplett W.T. et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy assessment of lower extremity skeletal muscles in boys with Duchenne muscular dystrophy: a multicenter cross sectional study. *PLoS One* 2014;9:e106435.
70. Garrood P., Hollingsworth K.G., Eagle M. et al. MR imaging in Duchenne muscular dystrophy: quantification of T1-weighted signal, contrast uptake, and the effects of exercise. *J Magn Reson Imaging* 2009;30:1130–8.
71. Kim H.K., Laor T., Horn P.S. et al. T2 mapping in Duchenne muscular dystrophy: Distribution of disease activity and correlation with clinical assessments. *Radiology* 2010;255:899–908.
72. Kim H.K., Serai S., Lindquist D. et al. Quantitative Skeletal Muscle MRI: Part 2, MR Spectroscopy and T2 Relaxation Time Mapping—Comparison Between Boys With Duchenne Muscular Dystrophy and Healthy Boys. *Amer J Roentgenol* 2015;205:216–23.
73. Willcocks R.J., Arpan I.A., Forbes S.C. et al. Longitudinal measurements of MRI-T2 in boys with Duchenne muscular dystrophy: effects of age and disease progression. *Neuromuscul Disord* 2014;24:393–401.
74. Carlier P.G. Global T2 versus water T2 in NMR imaging of fatty infiltrated muscles: different methodology, different information and different implications. *Neuromuscul Disord* 2014;24:390–2.
75. Bonati U., Schmid M., Hafner P. et al. Longitudinal 2-point dixon muscle magnetic resonance imaging in becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2015b;51:918–21.
76. Hogrel J.Y., Wary C., Moraux A. et al. Longitudinal functional and NMR assessment of upper limbs in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2016: epub ahead of print.
77. Wary C., Azzabou N., Giraudeau C. et al. Quantitative NMRI and NMRS identify augmented disease progression after loss of ambulation in forearms of boys with Duchenne muscular dystrophy. *NMR Biomed* 2015b;28:1150–62.
78. Arpan I., Willcocks R.J., Forbes S.C. et al. Examination of effects of corticosteroids on skeletal muscles of boys with DMD using MRI and MRS. *Neurology* 2014;83:974–80.
79. Hollingsworth K.G., Garrood P., Eagle M. et al. Magnetic resonance imaging in Duchenne muscular dystrophy: Longitudinal assessment of natural history over 18 months. *Muscle Nerve* 2013a;48:586–8.
80. Janssen B.H., Voet N.B.M., Nabuurs C.I. et al. Distinct disease phases in muscles of facioscapulohumera dystrophy patients identified by MR detected fat Infiltration. *PLoS One* 2014;9:e85416.
81. Fischmann A., Hafner P., Fasler S. et al. Quantitative MRI can detect subclinical disease progression in muscular dystrophy. *J Neurol* 2012;259:1648–54.
82. Carlier P.G., Azzabou N., de Sousa P.L. et al. Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging follow-up of adult Pompe patients. *J Inherit Metab Dis* 2015;38:565–72.
83. Nardo L., Karampinos D.C., Lansdown D.A. et al. Quantitative assessment of fat infiltration in the rotator cuff muscles using water-fat MRI. *J Magn Reson Imaging* 2014;39:1178–85.
84. Nozaki T., Tasaki A., Horiuchi S. et al. Quantification of fatty degeneration within the supraspinatus muscle by using a 2-point dixon method on 3-T MRI. *Amer J Roentgenol* 2015;205:116–22.
85. Bryan W.W., Reisch J.S., McDonald G. et al. Magnetic resonance imaging of muscle in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1998;51:110–3.
86. Karampinos D.C., Baum T., Nardo L. et al. Characterization of the regional distribution of skeletal muscle adipose tissue in type 2 diabetes using chemical shift-based water/fat separation. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:899–907.
87. Lee Y.H., Lee H.S., Lee H.E. et al. Whole-body muscle MRI in patients with hyperkalemic periodic paralysis carrying the SCN4A mutation T704M: evidence for chronic progressive myopathy with selective muscle involvement. *J Clin Neurol* 2015;11:331–8.
88. Alizai H., Nardo L., Karampinos D.C. et al. Comparison of clinical semi-quantitative assessment of muscle fat infiltration with quantitative assessment using chemical shift-based water/fat separation in MR studies of the calf of post-menopausal women. *Eur Radiol* 2012;22:1592–600.

89. Azzabou N., Hogrel J.-Y., Carlier P.G. NMR based biomarkers to study age-related changes in the human quadriceps. *Exp Gerontol* 2015a;70:54–60.
90. Csapo R., Malis V., Sinha U. et al. Age-associated differences in triceps surae muscle composition and strength – an MRI-based cross-sectional comparison of contractile, adipose and connective tissue. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:209. Epub 2014 Jun 17.
91. Morrow J.M., Sinclair C.D.J., Fischmann A. et al. Reproducibility, and age, body-weight and gender dependency of candidate skeletal muscle MRI outcome measures in healthy volunteers. *Eur Radiol* 2014;24:1610–20.
92. Schwenzer N.F., Martirosian P., Machann J. et al. Aging effects on human calf muscle properties assessed by MRI at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 2009a;29:1346–54.
93. Bonati U., Hafner P., Schädelin S. et al. Quantitative muscle MRI: A powerful surrogate outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2015a;25:679–85.
94. Wary C., Azzabou N., Giraudeau C. et al. Quantitative NMRI and NMRS identify augmented disease progression after loss of ambulation in forearms of boys with Duchenne muscular dystrophy. *NMR Biomed* 2015a;28:1150–62.

Молекулярная структура бокового амиотрофического склероза в российской популяции

Н.Ю. Абрамичева, Е.В. Лысогорская, Ю.С. Шпилюкова,
А.С. Ветчинова, М.Н. Захарова, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Сергей Николаевич Иллариошкин snillario@gmail.com

Материалы и методы. Были обследованы 285 российских пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС), включая 260 пациентов со спорадической и 25 с семейной формой, на предмет носительства мутаций в генах SOD1, C9orf72, TARDBP, ANG и др., а также на наличие ассоциаций с полиморфными сайтами в генах ATXN2 (полиCAG) и VEGF (-2578C/A).

Молекулярно-генетический анализ выполняли с использованием методов прямого секвенирования, фрагментного анализа и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. На последнем этапе оценивали редкие кандидатные гены БАС с использованием секвенирующей панели нового поколения (next generation sequencing, NGS).

Результаты. Суммарная частота выявленных мутаций в обследованной когорте пациентов с БАС составила 9,5 %. Наиболее частыми оказались повреждения в генах SOD1 (24,0 % при семейной форме БАС и 4,6 % при спорадической) и C9orf72 (патологическая экспансия гексануклеотидных повторов в нем обнаружена в 1,8 % случаев БАС, все случаи спорадические). Мутаций в гене TARDBP не обнаружено, однако в группе БАС значимо чаще по сравнению с контролем встречалась делеция с.715-126delG, локализованная в интроне 5 гена TARDBP, — 38,0 % против 26,6 % ($\chi^2 = 13,17$; $p = 0,002$). Мутации в гене ANG выявлены у 1,05 % обследованных больных БАС (все случаи спорадические). В 1 (0,35 %) спорадическом случае выявлена мутация G1082A в гене DCTN1. В обследованной группе значимо чаще по сравнению с контролем встречается носительство рискового аллеля гена ATXN2 с «промежуточным» (28–33) числом копий CAG-повторов — 5,0 % против 1,7 % ($\chi^2 = 3,89$; $p = 0,0486$). У российских пациентов с БАС выявлена ассоциация болезни с носительством рискового A-аллеля и гомозиготного генотипа A/A по полиморфизму -2578C/A в гене VEGF (соответственно $\chi^2 = 7,14$; $p = 0,008$ и $\chi^2 = 13,46$; $p = 0,001$ при сравнении частот у больных БАС и в контроле), что подтверждается анализом отношения шансов.

Заключение. В работе раскрыта молекулярная структура БАС в российской популяции, установлены частота отдельных генетических форм и спектр мутаций, что имеет большое значение для медико-генетического консультирования и профилактики заболевания вотягощенных семьях.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, генетика, мутационный скрининг, молекулярная структура, российская популяция

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-4-21-27

Molecular structure of amyotrophic lateral sclerosis in Russian population

N.Yu. Abramychyeva, E.V. Lysogorskaya, Yu.S. Shpilyukova, A.S. Vetchinova, M.N. Zakharova, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Materials and methods. 285 Russian patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) including 260 patients with a sporadic form and 25 with a familial form were examined for mutations in SOD1, C9orf72, TARDBP, ANG and other genes and the presence of associations among polymorphic sites in ATXN2 (polyCAG) and VEGF (-2578C/A) genes.

Molecular genetic analysis was performed using direct sequencing, fragment analysis and real-time polymerase chain reaction. On the last stage, rare ALS candidate genes were evaluated using a next generation sequencing (NGS) panel.

Results. Total rate of the identified mutations in the examined ALS cohort was 9.5 %. The most frequently observed defects were mutations in the SOD1 (24.0 % in familial ALS and 4.6 % in sporadic ALS) and C9orf72 (pathological hexanucleotide repeat expansion was identified in 1.8 % cases of ALS, all sporadic) genes. The TARDBP gene didn't contain any mutations, though in the ALS group deletion c.715-126delG located in intron 5 of the TARDBP gene was significantly over-represented — 38.0 % vs. 26.6 % ($\chi^2 = 13.17$; $p = 0.002$). Mutations in the ANG gene were identified in 1.05 % of ALS patients (all cases were sporadic). In 1 (0.35 %) sporadic case a G1082A mutation in the DCTN1 gene was identified. The examined group significantly more frequently carried a risk allele of the ATXN2 gene with an “intermediate” (28–33) number of CAG repeats — 5.0 % vs. 1.7 % in the control group ($\chi^2 = 3.89$; $p = 0.0486$). In Russian ALS patients, an association between the disease and the presence of a risk A-allele and homozygote genotype A/A of -2578C/A polymorphism in the VEGF gene was identified ($\chi^2 = 7.14$; $p = 0.008$ and $\chi^2 = 13.46$; $p = 0.001$ for the rates in the ALS population and in the control population, respectively), which is confirmed by the odds ratio.

Conclusion. In the current article, molecular structure of ALS in the Russian population was examined, rates of individual genetic forms and mutation spectrum were established. This work is of considerable significance for medical genetic counseling and prevention of the disease in the affected families.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, genetics, mutation screening, molecular structure, Russian population

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — тяжелое, некурабельное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся поражением верхнего и нижнего мотонейронов и смертельными исходами больных, как правило, от нарастающих дыхательных нарушений. Выделяют более 25 генетических локусов, ассоциированных с семейными и спорадическими формами заболевания [1]. Выявляемость мутаций в тех или иных генах у пациентов с БАС варьирует в зависимости от исследуемой популяции [2], при этом идентифицировать генетический дефект удастся в 68 % семейных случаев заболевания и лишь у 11 % больных со спорадической формой БАС [3].

Наиболее часто развитие заболевания связано с мутациями в генах *SOD1*, *TARDBP* и *C9orf72* [1]. Первым при БАС был открыт ген, кодирующий Cu/Zn-супероксиддисмутазу (*SOD1*); проведенные исследования показали, что мутации в нем возникают в 15–20 % случаев при семейной форме БАС и значительно реже — при спорадической [4, 5]. Ген *TARDBP*, кодирующий белок TDP-43, вовлекается в 0,7–8,0 % случаев семейного БАС [6, 7]. Экспансия гексануклеотидных повторов GGGGCC в интроне 1 гена *C9orf72* считается самым частым повреждением в европейской и североамериканской популяциях: она выявляется при семейной форме БАС в среднем в 40 % случаев, при спорадической — в 7–11 % случаев [8–10]. Вовлечение других генов является значительно более редким.

Цель исследования. Проведение детального мутационного скрининга кандидатных генов с оценкой частоты встречаемости отдельных молекулярных форм и установлением ведущих генетических факторов риска развития БАС у пациентов в российской популяции.

Материалы и методы

Были обследованы 285 пациентов с достоверным или вероятным диагнозом БАС по критериям El Escorial [11]. Все пациенты принадлежали преимущественно славянской этнической группе и проживали на европейской территории России. Группа обследованных лиц включала 260 пациентов со спорадической формой заболевания и 25 неродственных пациентов с положительным семейным анамнезом по БАС (8,8 % семейных случаев). Заболевание было распространено во всех возрастных подгруппах и манифестировало чаще на 5–7-м десятилетии жизни. Тяжесть неврологических проявлений БАС определяли с помощью шкалы ALS FRS-R (revised ALS functional rating scale).

Молекулярно-генетический анализ включал секвенирование кодирующей области гена *SOD1*, 6-го (наиболее мутлирующего) экзона гена *TARDBP*, единственного экзона гена *ANG*, исследование частоты tandemных тринуклеотидных (CAG)_n-повторов в гене *ATXN2* и гексануклеотидных повторов (GGGGCC)_n в гене *C9orf72*, а также типирование однонуклеотидного полиморфизма -2578C/A (rs699947) в гене *VEGF*.

Прямое секвенирование экзонов изучаемых генов проводили на капиллярном генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems, США) с помощью программного обеспечения Data Collection Software версии 3.0, Sequencing Analysis Software версии 5.2 и SeqScape Software версии 2.5.

Количество tandemных CAG-повторов в гене *ATXN2* оценивали методом фрагментного анализа на генетическом анализаторе ABI Prism 3130 с помощью программного обеспечения Data Collection Software версии 3.0. Полученные результаты обрабатывали с помощью программного обеспечения GeneMapper v. 4.0 (Applied Biosystems, США).

Контрольная группа для сопоставления аллельных частот включала 357 клинически здоровых лиц.

Скрининг GGGGCC-повторов в гене *C9orf72* проводили в 2 этапа. На 1-м этапе на генетическом анализаторе ABI Prism 3130 с помощью программы GeneMapper v. 4.0 (Applied Biosystems, США) анализировали длины ампликонов, содержащих гексануклеотидную область. На 2-м этапе для всех образцов ДНК, идентифицированных как гомозиготные, точный анализ ампликона с большим количеством повторов проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции с дополнительным обратным праймером на область повторов [12, 13].

Типирование полиморфизма -2578C/A в гене *VEGF* выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. В качестве контроля использовали 149 образцов ДНК лиц славянской этнической группы, сопоставимой с группой БАС по половому и возрастному составу.

Генетический анализ с применением секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) проводили с помощью оригинальной мультигенной панели, созданной совместно с ЗАО «Синтол» (Россия) [14].

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета компьютерных прикладных программ Statistica 8.0. При этом применяли методы описательной статистики, непараметрические методы: анализ 2 групп по количественному признаку с использованием U-критерия Манна–Уитни, анализ таблиц сопряженности, сопоставление наблюдаемой и ожидаемой частот, анализ отношения шансов (ОШ) с применением логистической регрессии. Для проведения ROC-анализа (receiver operating characteristic) использовали онлайн-калькулятор Simple ROC Curve Analysis (<http://www.vassarstats.net/roc1.html>). При оценке малых выборок вносили поправку Йейтса. Данные были представлены в виде медианы, 25 и 75 % квартилей (Me (25 %; 75 %)). Результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Ген *SOD1*. При секвенировании *SOD1* в обследованной группе из 285 лиц выявлено 12 гетерозиготных мутаций у 21 неродственного пациента с БАС, в том числе 9 мутаций у 17 человек в кодирующей области гена и 3 мутации у 4 пациентов в некодирующих областях

Таблица 1. Выявленные кодирующие мутации в гене *SOD1*

Table 1. Identified coding mutations in the *SOD1* gene

№ пациента Patient No	Мутация Mutation	Область гена Gene region	Возраст/пол Age/sex	Форма заболевания Disease form
187	Gly16Ala	Экзон 1 Exon 1	31/женский 31/female	Шейно-грудная, спорадическая Cervical thoracic, sporadic
246	Gly16Ala	Экзон 1 Exon 1	32/женский 32/female	Шейно-грудная, семейная Cervical thoracic, familial
15	His48Arg	Экзон 2 Exon 2	50/мужской 50/male	Шейно-грудная, спорадическая Cervical thoracic, sporadic
120	Leu84Val	Экзон 4 Exon 4	39/мужской 39/male	Бульбарная, семейная Bulbar, familial
145	Leu84Val	Экзон 4 Exon 4	29/мужской 29/male	Шейно-грудная, семейная Cervical thoracic, familial
247	Leu84Val	Экзон 4 Exon 4	37/мужской 37/male	Шейно-грудная, семейная Cervical thoracic, familial
155	Asn86Ser	Экзон 4 Exon 4	54/женский 54/female	Шейно-грудная, спорадическая Cervical thoracic, sporadic
224	Asn86Ser	Экзон 4 Exon 4	50/женский 50/female	Пояснично-крестцовая, семейная Lumbosacral, familial
206	Asp90Ala	Экзон 4 Exon 4	62/женский 62/female	Пояснично-крестцовая, спорадическая Lumbosacral, sporadic
346	Asp90Ala	Экзон 4 Exon 4	61/женский 61/female	Шейно-грудная, спорадическая Cervical thoracic, sporadic
116	Ser105Leu	Экзон 4 Exon 4	46/мужской 46/male	Пояснично-крестцовая, семейная Lumbosacral, familial
255	Ser108fr	Экзон 4 Exon 4	59/мужской 59/male	Шейно-грудная, спорадическая Cervical thoracic, sporadic
176	Glu133Gly	Экзон 5 Exon 5	34/женский 34/female	Шейно-грудная, спорадическая Cervical thoracic, sporadic
17	Leu144Phe	Экзон 5 Exon 5	44/женский 44/female	Пояснично-крестцовая, спорадическая Lumbosacral, sporadic
62	c.-46C>T	Область промотора Promotor region	42/мужской 42/male	Пояснично-крестцовая, спорадическая Lumbosacral, sporadic
130	c.169+50delAACAGTA	Инtron 2 Intron 2	63/женский 63/female	Бульбарная, спорадическая Bulbar, sporadic
163	c.169+50delAACAGTA	Инtron 2 Intron 2	65/женский 65/female	Шейно-грудная, спорадическая Cervical thoracic, sporadic
191	c.*249T>C	5'-область 5'-region	46/женский 46/female	Шейно-грудная, спорадическая Cervical thoracic, sporadic

SOD1 (табл. 1, рис. 1). Таким образом, суммарная частота мутаций в гене *SOD1* составила 7,4 %, в том числе в семейных случаях БАС — 36 % (9 семей из 25 человек), в спорадических случаях — 4,6 %.

Из 9 выявленных кодирующих мутаций 8 (Gly16Ala, His48Arg, Leu84Val, Asn86Ser, Asp90Ala, Ser105Leu, Glu133Gly и Leu144Phe) встречаются в других популяциях мира и описаны в базе данных <http://alsod.iop.kcl.ac.uk/>. Кодирующая мутация Ser108fr (делеция 2 нуклеотидов

NC_000021.9: g.31667340delTC со сдвигом рамки) является новой. В числе некодирующих мутаций были выявлены: делеция 7 пар нуклеотидов c.169+50delAACAGTA в интроне 2, замена c.-46C>T в промоторной области гена и замена c.*249T>C (rs16988412) в интроне 5 в области сплайсинга. Делеция c.169+50delAACAGTA была обнаружена в 2 неродственных случаях спорадического БАС. У обеих пациенток-носительниц заболевание дебютировало в возрасте после 60 лет, однако феноти-

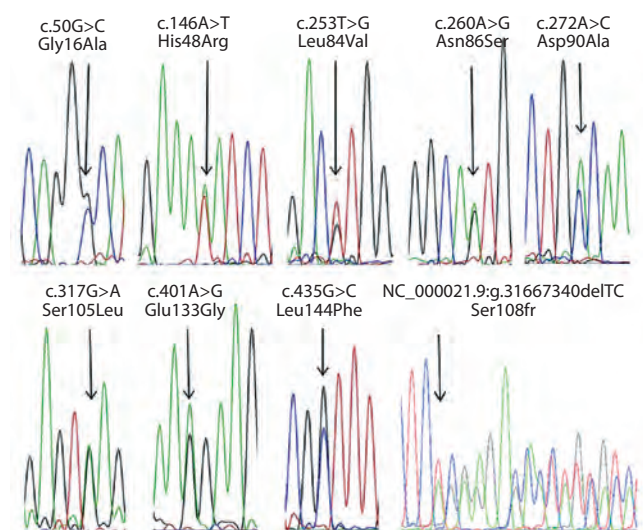


Рис. 1. Обнаруженные кодирующие мутации в гене SOD1

Fig. 1. Identified coding mutations in the SOD1 gene

пические проявления БАС были различными: в одном случае — медленно прогрессирующая шейно-грудная форма, в другом — быстро прогрессирующая бульбарная форма. При исследовании 100 контрольных образцов ДНК (здоровые лица) ни одного случая носительства данной делеции не выявлено.

Ген C9orf72. У 5 пациентов (2 мужчин и 3 женщины) со спорадической формой БАС выявлена гетерозиготная мутация по типу гексануклеотидной GGGGCC-экспансии в интроне 1 гена C9orf72 (рис. 2). Во всех случаях число повторов превышало патологический порог в 50 копий (по 1 больному — 54 и 55 повторов и 3 пациента с 61 повтором). Возраст дебюта болезни варьировал от 38 до 65 лет и не имел четкой связи с числом копий GGGGCC-повторов; у 1 пациента была пояснично-крестцовая форма БАС, у 1 — шейная и у 2 — бульбарная. Все больные с данным типом мутации имели быстрое прогрессирование заболевания с генерализацией процесса уже к концу 1-го года. Таким образом, общая частота мутаций в гене C9orf72 составила 1,8 %.

В контрольных образцах (203 здоровых добровольца) экспансии GGGGCC-повторов в данном гене не обнаружено.

Ген TARDBP. В работе был исследован экзон 6 гена TARDBP, в котором расположено подавляющее число описанных при БАС мутаций. У российских пациентов с БАС ($n = 208$) при прямом секвенировании экзона 6 гена TARDBP кодирующих мутаций не выявлено. У 1 пациента была обнаружена замена с.*44A>G (*NT_021937.19) и у 79 (38 %) больных — делеция с.715-126delG (rs3835416), в том числе у 72 пациентов в гетерозиготном и у 7 — в гомозиготном состоянии. Указанная замена с.*44A>G не выявлена в контроле (203 образца ДНК); частота носительства делеции с.715-126delG в контроле составила 26,6 %

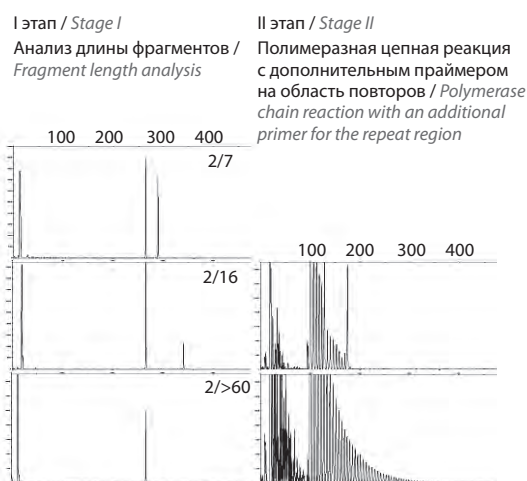


Рис. 2. Двухэтапное определение GGGGCC-экспансии в гене C9orf72: а — норма (на I этапе видны 2 пика от аллелей с числом копий тандемных повторов 2 и 7); б — норма (на I этапе видны 2 пика от аллелей с числом копий тандемных повторов 2 и 16, на II этапе — «малая» решетка с ограниченным числом амплифицируемых пиков); в — экспансия повторов (на I этапе виден только пик от аллеля с числом копий повторов 2, на II этапе — «протяженная» решетка с большим числом амплифицируемых пиков, соответствующих экспансии GGGGCC-повторов > 60 копий)

Fig. 2. Two-stage identification of GGGGCC expansion in the C9orf72 gene: a — norm (2 peaks from the alleles with 2 and 7 tandem repeats are evident in stage I); б — norm (2 peaks from the alleles with 2 and 16 tandem repeats are evident in stage I, a “small” array with a limited number of amplification peaks in stage II); в — repeat expansion (a single peak from the allele with 2 repeat copies is evident in stage I, an “extended” array with a large number of amplification peaks corresponding to GGGGCC repeat expansion > 60 copies is evident in stage II)

(49 человек — гетерозиготы, 5 — гомозиготы). При исследовании распределения аллелей и генотипов по локусу rs3835416 путем сравнения наблюдаемой и ожидаемой частот наблюдалось статистически значимое увеличение частоты встречаемости данной делеции в группе пациентов с БАС ($\chi^2 = 13,17$; $p = 0,002$) (табл. 2).

При анализе ОШ было установлено, что в группе больных с БАС шанс носительства описанной делеции в 1,7 раза выше, чем у носителей других аллелей (доверительный интервал (ДИ) 1,11–2,57; $p = 0,013$). Анализ частоты встречаемости данной делеции в других популяционных когортах пациентов с БАС ранее не проводился.

Ген ANG. При исследовании единственного кодирующего экзона гена ANG были выявлены 2 гетерозиготные мутации у 3 неродственных пациентов, страдающих спорадической формой БАС (рис. 3). У 2 неродственных пациентов была обнаружена замена в области сигнальной последовательности Pro21Ser, у 1 больной — мутация Ile46Val. Таким образом, частота мутаций при спорадическом БАС в обследованной группе составила 1,05 %. Среди пациентов, страдающих семейной формой заболевания, носительства мутаций в гене ANG не выявлено.

Таблица 2. Частота встречаемости генотипов в локусе rs3835416 гена *TARDBP*

Table 2. Genotype incidence rate in locus rs3835416 of the *TARDBP* gene

Показатель Parameter	Число пациентов с БАС, <i>n</i> (%) Number of ALS patients, <i>n</i> (%)	Число лиц в группе контроля, <i>n</i> (%) Number of patients in the control group, <i>n</i> (%)	χ^2	<i>p</i>
Аллели Alleles G delG	331 (80,0) 85 (20,0)	347 (85,5) 59 (14,5)	13,17	0,002
Генотипы Genotypes G/delG delG/delG GG	71 (34,0) 7 (3,4) 130 (62,6)	49 (24,0) 5 (2,5) 149 (73,5)	14,24	0,008

Примечание. Здесь и в табл. 3: БАС — боковой амиотрофический склероз.

Note. Here and in table 3: ALS — amyotrophic lateral sclerosis.

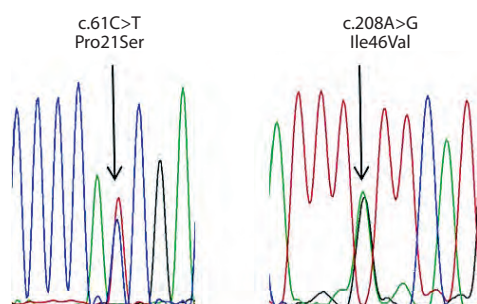


Рис. 3. Кодирующие мутации в гене *ANG*

Fig. 3. Coding mutations in the *ANG* gene

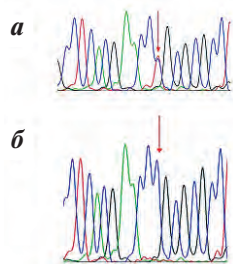


Рис. 4. Мутация G1082A в гене *DCTN1* (стрелкой указана область мутации): а — мутантный сиквенс; б — контроль (нормальный сиквенс)

Fig. 4. Mutation G1082A in the *DCTN1* gene (arrow shows the mutation region): а — mutant sequence; б — control (normal sequence)

Ген *ATXN2*. Экзон 1 гена *ATXN2* несет участок CAG-повторов, определяющий полиглутаминовую последовательность его продукта — белка атаксина 2. Значительная степень CAG-экспансии (> 33 копий) в данном гене обуславливает развитие спиноцереbellарной атаксии 2-го типа. Изменение копийности CAG при БАС соответствует экспансии промежуточного числа повторов («предэкспансии») — в диапазоне от 24 до 33. Для оценки порогового значения числа CAG-повторов, ассоциированного с развитием забо-

левания у российских пациентов, нами был выполнен ROC-анализ. Результаты показали, что для развития заболевания значимым является носительство 28 и более CAG-повторов в гене *ATXN2*. В обследованной группе больных (*n* = 208) было выявлено 10 (5,0 %) случаев «предэкспансии» у пациентов со спорадической формой БАС. В контрольной группе (*n* = 357) обнаружено 6 (1,7 %) случаев «предэкспансии» в гене *ATXN2*. Частота встречаемости данной мутации гена *ATXN2* среди больных была статистически значимо выше ($\chi^2 = 3,89$; $p = 0,0486$). При анализе ОШ установлено, что шанс развития заболевания у носителей «предэкспансии» CAG составляет 3,36 (ДИ 1,1–10,4; $\chi^2 = 4,98$; $p = 0,026$).

Ген *DCTN1*. У 1 пациента со спорадической формой БАС при панельном NGS-анализе была выявлена мутация G1082A в гене *DCTN1*. Данная замена была подтверждена стандартным прямым секвенированием (рис. 4).

Ген *VEGF*. Анализ ассоциации БАС с полиморфизмом -2578C/A гена *VEGF* проведен у 192 пациентов; группу сравнения составили 149 клинически здоровых лиц. При оценке распределения аллелей и генотипов по данному локусу в 2 группах были получены статистически значимые различия как для рискового аллеля А ($\chi^2 = 7,14$; $p = 0,008$), так и для рискового гомозиготного генотипа А/А ($\chi^2 = 13,46$; $p = 0,001$).

При анализе ОШ было установлено, что у носителей рискового генотипа А/А шанс развития заболевания в 1,7 раза выше, чем у носителей других аллелей (ДИ 1,05–2,93; $\chi^2 = 4,85$; $p = 0,027$). При этом в подгруппе мужчин у носителей генотипа А/А наблюдалось увеличение шанса развития заболевания до 2,1 раза (ДИ 1,06–4,17; $\chi^2 = 4,7$; $p = 0,03$).

Обсуждение

В настоящей работе нами впервые представлены результаты комплексного молекулярно-генетическо-

Таблица 3. Частота встречаемости аллелей и генотипов в локусе rs69994 гена *VEGF*

Table 3. Allele and genotype incidence rates in locus rs69994 of the *VEGF* gene

Показатель Parameter	Число пациентов с БАС, n (%) Number of ALS patients, n (%)	Число лиц в группе контроля, n (%) Number of patients in the control group, n (%)	χ^2	p
Аллели Alleles				
A	196 (51,0)	132 (44,3)	7,14	0,008
C	188 (49,0)	166 (55,7)		
Генотипы Genotypes				
CA	82 (42,7)	74 (49,7)	13,46	0,001
AA	57 (29,7)	29 (19,4)		
CC	53 (27,6)	46 (30,9)		

го анализа невыборочной российской когорты пациентов с БАС. Внимание было сфокусировано на 3 генах (*SOD1*, *C9orf72* и *TARDBP*), признаваемых наиболее значимыми в патогенезе БАС для большинства популяций мира [1]. Был проанализирован вклад *ATXN2* в развитие БАС в российской популяции, поскольку данный ген, наряду с *TARDBP* и *C9orf72*, вовлечен в ключевое звено молекулярного патогенеза БАС — нарушение метаболизма РНК [14, 15]. Гены *ANG* и *VEGF*, кодирующие гипоксия-индуцибельные ангиогенные факторы, привлекают внимание исследователей при разработке подходов к терапии БАС, поскольку эти пептиды являются критическими факторами выживаемости мотонейронов в условиях гипоксии [16, 17].

В данном исследовании суммарная частота обнаруженных в различных генах мутаций у пациентов с БАС составила 9,5 %. При этом мутации были выявлены в 24,0 % случаев семейной формы заболевания (во всех случаях — ген *SOD1*) и в 8,1 % случаев спорадического БАС. Мы наблюдали клиническую и молекулярно-генетическую гетерогенность заболевания как при семейной, так и при спорадической его форме,

поскольку у носителей мутаций отмечены все известные фенотипы БАС.

Частота семейной формы заболевания в нашей когорте пациентов составила 8,8 %, что несколько ниже, чем описано в других европейских популяциях [5, 18]. У всех носителей мутаций, имеющих семейный анамнез заболевания, был обнаружен дефект гена *SOD1*. Мы выявили 9 кодирующих и 3 некодирующие мутации в данном гене. Общая частота мутаций *SOD1* составила 4,6 % для спорадического БАС и возрасла до 6,3 % во всей обследованной когорте пациентов.

В проведенном исследовании было показано, что *C9orf72* является 2-м после *SOD1* по частоте повреждения геном в российской выборке больных с БАС. Частота повреждения в нем составила 1,8 %. Также в данном исследовании в 1,05 % случаев были обнаружены мутации в гене *ANG* и в 0,35 % — в гене *DCTN1*. Выявленные нами частоты мутаций для вышеуказанных генов сопоставимы с таковыми для других европейских популяций [19, 20].

В выполненной работе не обнаружены мутации в гене *TARDBP*. Однако выявленные ассоциации развития заболевания с носительством делеции с.715-126delG могут свидетельствовать о вовлечении данного гена в патогенез БАС. В нашей когорте пациентов также наблюдалась ассоциация заболевания с полиморфизмом в гене *VEGF* и носительством промежуточного числа повторов в гене *ATXN2*.

Заключение

Таким образом, в настоящей работе раскрыта молекулярная структура БАС в российской популяции, установлены частота отдельных генетических форм и спектр мутаций, что имеет большое значение для медико-генетического консультирования и профилактики заболевания в отягощенных семьях. Планируемые в дальнейшем молекулярно-генетические исследования российской когорты пациентов с БАС будут включать мутационный скрининг дополнительных генов *FUS*, а также применение стремительно развивающейся технологии полноэкзомного секвенирования, что позволит найти новые мишени для развития терапевтических стратегий БАС.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование исследования

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16-04-01662).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ingre C., Roos P.M., Piehl F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol* 2015;12(7):181–93. DOI: 10.2147/CLEP.S37505. PMID: 25709501.
2. Kenna K.P., McLaughlin R.L., Byrne S. et al. Delineating the genetic heterogeneity of ALS using targeted high-throughput sequencing. *J Med Genet* 2013;50(11):776–83. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101795. PMID: 23881933.
3. Renton A., Chiò A., Traynor B. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci* 2014;17(1):17–23. DOI:10.1038/nn.3584. PMID: 24369373.
4. Rosen D.R., Siddique T., Patterson D. et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362(6415):59–62. DOI: 10.1038/362059a0. PMID: 8446170.
5. Kaur S.J., McKeown S.R., Rashid S. Mutant SOD1 mediated pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Gene* 2016;577(2):109–18. DOI: 10.1016/j.gene.2015.11.049. PMID: 26657039.
6. Corrado L., Ratti A., Gellera C. et al. High frequency of TARDBP gene mutations in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mutat* 2009;30(4):688–94. DOI: 10.1002/humu.20950. PMID: 19224587.
7. Daoud H., Valdmanis P.N., Kabashi E. et al. Contribution of TARDBP mutations to sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Med Genet* 2009;46(2):11–4. DOI: 10.1136/jmg.2008.062463. PMID: 18931000.
8. Liu Y., Yu J.-T., Zong Y. et al. C9orf72 mutations in neurodegenerative diseases. *Mol Neurobiol* 2014;49(1):386–98. DOI: 10.1007/s12035-013-8528-1. PMID: 23934648.
9. Gijselinck I., van Langenhove T., van der Zee J. et al. A C9orf72 promoter repeat expansion in a Flanders-Belgian cohort with disorders of the frontotemporal lobar degeneration-amyotrophic lateral sclerosis spectrum: a gene identification study. *Lancet Neurol* 2012;11(1):54–65. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70261-7. PMID: 22154785.
10. Majounie E., Renton A.E., Mok K. et al. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2012;11(4):323–30. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70043-1. PMID: 22406228.
11. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293–9. PMID: 11464847.
12. Warner J.P., Barron L.H., Goudie D. et al. A general method for the detection of large CAG repeat expansions by fluorescent PCR. *J Med Genet* 1996;33(12):1022–6. PMID: 9004136.
13. DeJesus-Hernandez M., Mackenzie I.R., Boeve B.F. et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011;72(2):245–56. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.09.011. PMID: 21944778.
14. Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Устинова В.В., Алексеев Я.И. Секвенирование нового поколения в диагностике заболеваний, сопровождающихся расстройствами движений. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений 2016;(2):16–23. [Abramycheva N.Yu., Fedotova E.Yu., Ustinova V.V., Alekseev Ya.I. Next generation sequencing in diagnostics of diseases accompanied by movement disorders. *Bulleten' Natsional'nogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstroystv dvizheniy* = Bulletin of the Russian National Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders 2016;(2):16–23. (In Russ.)].
15. Caballero-Hernandez D., Toscano M.G., Cejudo-Guillen M. et al. The 'Omics' of amyotrophic lateral sclerosis. *Trends Mol Med* 2016;22(1):53–67. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.11.001. PMID: 26691296.
16. Benatar M., Boylan K., Jeromin A. et al. ALS biomarkers for therapy development: State of the field and future directions. *Muscle Nerve* 2016;53(2):169–82. DOI: 10.1002/mus.24979. PMID: 26574709.
17. Vijayalakshmi K., Ostwal P., Sumitha R. et al. Role of VEGF and VEGFR2 receptor in reversal of ALS-CSF induced degeneration of NSC-34 motor neuron cell line. *Mol Neurobiol* 2015;51(3):995–1007. DOI: 10.1007/s12035-014-8757-y. PMID: 24880751.
18. Исмаилов Ш.М., Барыкова Ю.А., Шмаров М.М. и др. Экспериментальный подход к генной терапии болезни двигательного нейрона на основе использования генов гипоксия-индуцибельных факторов. *Генетика* 2014;(5):591–601. [Ismailov S.M., Barykova Yu.A., Shmarov M.M. et al. Experimental approach to gene therapy of motor neuron disease based on hypoxia-inducible factors genes. *Genetika* = *Genetics* 2014;(5):591–601. (In Russ.)].
19. Chio A., Calvo A., Mazzini L. et al. Extensive genetics of ALS: a population-based study in Italy. *Neurology* 2012;79(19):1983–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182735d36. PMID: 23100398.
20. Greenway M.J., Andersen P.M., Russ C. et al. ANG mutations segregate with familial and 'sporadic' amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2006;38(4):411–3. DOI: 10.1038/ng1742. PMID: 16501576.
21. Pfister T., Sekhon R., White M. et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis in Alberta, Canada. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14(4):273–7. DOI: 10.3109/21678421.2012.754044. PMID: 23286750.

Результаты открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности препарата Аксоглатиран® ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) в сравнении с препаратом Копаксон®-Тева (Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль) у пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом

Ф.А. Хабиров^{1,2}, Т.И. Хайбуллин^{1,2}, Е.В. Гранатов², Н.Н. Бабичева², Л.А. Аверьянова², С.Р. Шакирзянова²

¹ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России;
Россия, Республика Татарстан, 420012 Казань, ул. Муштары, 11;

²Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан;
Россия, Республика Татарстан, 420021 Казань, ул. Ватутина, 13

Контакты: Фарит Ахатович Хабиров faritkhabirov@yandex.ru

Цель исследования. Сравнение эффективности и безопасности применения препарата Аксоглатиран® ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) и препарата Копаксон®-Тева (Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль) у пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом.

Материалы и методы. Всего в исследование были включены 150 больных рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом, рандомизированных в 2 группы: пациенты 1-й группы ($n = 100$) получали лечение препаратом Аксоглатиран® ФС, пациенты 2-й группы ($n = 50$) — препаратом Копаксон®-Тева. Всем больным осуществляли анализ жизненно важных показателей, физикальный осмотр, неврологический осмотр с оценкой по EDSS (Expanded Disability Status Scale, расширенная шкала оценки степени инвалидизации), MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite, комплексная функциональная шкала), магнитно-резонансную томографию головного мозга, лабораторные анализы.

Результаты. Средний возраст ($M \pm SD$) пациентов 1-й группы составил $32,8 \pm 8,7$ года (20–54 года), доля мужчин и женщин — 34 и 66 % соответственно, средний возраст дебюта рассеянного склероза — $27,93 \pm 7,72$ года (11–48 лет). Оценка медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [LQ ; UQ] по шкале EDSS — 2 [1,5; 3,0] балла (1,0–4,5 балла). Во 2-й группе средний возраст пациентов — $35,2 \pm 9,5$ года (18–57 лет), доля мужчин и женщин — 24 и 76 % соответственно, средний возраст дебюта рассеянного склероза — $26,5 \pm 6,9$ года (18–47 лет), оценка по EDSS — 2,25 [1,5; 3,5] балла (1–5 баллов). В 1-й группе исследование в полном объеме завершили 88 (88 %) пациентов, во 2-й — 44 (88 %). Из них 73 (82,95 %) больных 1-й группы и 34 (77,27 %) пациента 2-й группы не имели обострений ($p > 0,05$). В обеих группах прогрессирования по оценкам EDSS и MSFC не отмечено ($p > 0,05$). По данным магнитно-резонансной томографии динамика общего количества T2-очагов, контрастируемых T1-очагов, объема T2-очагов, критерия атрофии по межъядерному показателю в обеих группах была сопоставимой ($p > 0,05$). Профиль безопасности применения препаратов Аксоглатиран® ФС и Копаксон®-Тева был оценен как удовлетворительный в обеих группах: чаще наблюдались местные реакции (57,7 и 63,0 % в 1-й и 2-й группах соответственно).

Выводы. Эффективность, безопасность и переносимость исследуемого препарата Аксоглатиран® ФС сопоставимы с референтным препаратом Копаксон®-Тева у пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом, что позволяет рекомендовать его для внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: Аксоглатиран® ФС, Копаксон®-Тева, рассеянный склероз, эффективность, переносимость, безопасность

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-4-28-36

Results of an open-label comparative randomized clinical trial of Axoglatiran® FS (F-Sintez, Russia) efficiency and safety in comparison with Copaxone®-Teva (Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Israel) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

F.A. Khabirov^{1,2}, T.I. Khaibullin^{1,2}, E.V. Granatov², N.N. Babicheva², L.A. Aver'yanova², S.R. Shakirzyanova²

¹Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 11 Mushtari St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan, Russia;

²Republican Clinical Diagnostic Center for demyelinating diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan;
13 Vatutina St., Kazan 420021, Republic of Tatarstan, Russia

Objective. Comparison of Axoglatiran® FS (F-Sintez, Russia) and Copaxone®-Teva (Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Israel) efficiency and safety in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.

Materials and methods. In the study 150 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis were randomized into 2 groups: patients in the 1st group (n = 100) received treatment with Axoglatiran® FS, patients in the 2nd group (n = 50) received treatment with Copaxone®-Teva. Vital signs of every patient in the study were monitored accompanied by physical examinations, neurological examinations with EDSS (Expanded Disability Status Scale) and MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) evaluations, magnetic resonance imaging of the brain and lab tests.

Results. Mean age ($M \pm SD$) of the patients in the 1st group was 32.8 ± 8.7 years (20–54 years), percentages of men and women were 34 and 66 % respectively, mean age of multiple sclerosis onset was 27.93 ± 7.72 years (11–48 years). Median (Me), lower and upper quartiles estimates [LQ; UQ] on the EDSS scale were 2 [1.5; 3.0] steps (1.0–4.5 steps). In the 2nd group mean age of the patients was 35.2 ± 9.5 years (18–57 years), percentages of men and women were 24 and 76 % respectively, mean age of multiple sclerosis onset was 26.5 ± 6.9 years (18–47 years), EDSS estimates were 2.25 [1.5; 3.5] steps (1–5 steps). In the 1st group 88 (88 %) patients completed the study, in the 2nd group 44 (88 %) patients completed the study. Among them in 73 (82.95 %) patients in the 1st group and 34 (77.27 %) patients in the 2nd group the disease didn't exacerbate ($p > 0.05$). In both groups no progression according to the EDSS and MSFC scale was observed ($p > 0.05$). Magnetic resonance imaging data showed that dynamics of the total number of T2 lesions, contrast-enhancing T1 lesions, atrophy degree estimated using internuclear index were comparable in both groups ($p > 0.05$). Safety profiles of Axoglatiran® FS and Copaxone®-Teva were evaluated as satisfactory in both groups: local reactions were the most common adverse event (57.7 and 63.0 % in the 1st and 2nd groups respectively).

Conclusion. Efficiency, safety and tolerability of Axoglatiran® FS is comparable with the reference medicine Copaxone®-Teva in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. This result allows to recommend the use of Axoglatiran® FS in clinical practice.

Key words: Axoglatiran® FS, Copaxone®-Teva, multiple sclerosis, efficiency, tolerability, safety

Введение

Рассеянный склероз — хроническое заболевание, характеризующееся развитием очагового поражения белого вещества центральной нервной системы [1]. Повреждение и гибель нейронов центральной нервной системы играют важную роль в патогенезе и развитии клинической картины рассеянного склероза [2]. Заболевание распространено преимущественно среди лиц молодого и трудоспособного возраста, являясь одной из главных причин потери трудоспособности в этой возрастной категории и принося значительные экономические и социальные потери [1].

Поэтому остаются актуальными разработка и внедрение препаратов, изменяющих естественное течение рассеянного склероза на более благоприятное. Разработан ряд препаратов, влияющих на компоненты иммунной системы и звенья патогенеза заболевания, снижающих тем самым активность патологического процесса. В рамках этой задачи компанией Тева Фармацевтические Предприятия Лтд. (Израиль) внедрен в клиническую практику препарат Копаксон®-Тева (международное непатентованное название: глатирамера ацетат), состоящий из олигопептидов, синтезированных из 4 аминокислот (L-глутамин, L-лизин, L-аланин, L-тирозин) и по своему строению близких к эпитопу основного белка миелина. Интересно отметить, что изначально препарат с оригинальным названием Кополимер-1 был разработан в целях индуцирования экспериментального аутоиммунного энцефалита у мышей, но по факту, наоборот, повышал резистентность к нему, демонстрируя тем самым иммунное противоэнцефалитическое действие [3].

За последние 40 лет было предложено несколько концепций механизма действия глатирамера ацетата, в том или ином виде получивших свое подтверждение, а именно: смещение иммунного ответа путем изменения секреции Т-клетками цитокинового профиля, генера-

ция супрессорных клеток, расширение функции регуляторных Т-клеток, влияние на антигенпрезентирующие клетки, нейротрофическое обеспечение, опосредованное мозговым нейротрофическим фактором, возможное модулирование функциональных свойств регуляторных В-клеток [4].

Эффективность препарата Копаксон®-Тева была показана в ряде клинических исследований. В частности, по результатам 2-летнего рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового исследования в группе пациентов, получавших терапию Копаксон®-Тева, продемонстрировано уменьшение частоты обострений на 29 % по сравнению с плацебо [5]. На основании накопленных положительных результатов Управление по продуктам и лекарствам (Food and Drug Administration, FDA) в 1996 г. одобрило данный препарат к применению на территории США в качестве лекарственного средства для лечения больных рассеянным склерозом с рецидивирующим ремиттирующим течением. Вскоре его применение было разрешено и в других странах. В последующем было доказано, что Копаксон®-Тева способствует уменьшению количества контрастируемых очагов [6] и замедлению атрофии головного мозга [7] по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Также в процессе длительного наблюдения показано, что у пациентов, получавших лечение препаратом Копаксон®-Тева, нарастание инвалидизации по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale, расширенная шкала оценки степени инвалидизации) с течением времени замедляется [8]. Десятилетия спустя после начала применения Копаксон®-Тева было пролечено более миллиона больных рассеянным склерозом, и препарат продемонстрировал свою безопасность в долгосрочных наблюдениях [9].

В России в рамках государственной программы импортозамещения дорогостоящих лекарственных

средств фармацевтическая компания ЗАО «Ф-Синтез» разработала собственный лекарственный препарат Аксоглатиран® ФС (международное непатентованное название: глатирамера ацетат). По результатам всестороннего анализа было доказано, что по химическому составу препарат Аксоглатиран® ФС идентичен Копаксон®-Тева. На доклиническом этапе исследований продемонстрировано, что безопасность и переносимость препарата Аксоглатиран® ФС аналогичны оригинальному лекарственному препарату Копаксон®-Тева.

В соответствии с законодательством России фармацевтической компанией «Ф-Синтез» было проведено клиническое исследование для доказательства аналогичной эффективности и безопасности препарата Аксоглатиран® ФС в сравнении с препаратом Копаксон®-Тева.

Материалы и методы

Открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование проведено на основании разрешения Минздрава России № 529 от 22 ноября 2012 г. Общая продолжительность исследования составила 2 года (с мая 2013 г. по июнь 2015 г.). В ходе исследования все пациенты получали лечение препаратами глатирамера ацетата (Аксоглатиран® ФС или Копаксон®-Тева) на протяжении 12 мес. Пациентов рекрутировали после предварительного подписания информированного согласия на участие.

В клиническое исследование включали пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом (достоверный диагноз в соответствии с диагностическими критериями МакДональда 2005 г.) в возрасте 18–65 лет, имевших до скрининга 1 или 2 обострения в течение предыдущих 12 или 24 мес соответственно или 1 обострение между 12 и 24 мес с документированным наличием как минимум 1 контрастируемого очага по данным МРТ головного мозга. Степень инвалидизации по шкале EDSS была в диапазоне от 0 до 5,5 балла, при этом на протяжении 30 дней до скрининга и в течение периода между визитом скрининга (визит 0) и исходным визитом (визит 1) неврологическая картина была стабильной, без признаков обострения, не проводилась терапия глюкокортикоидами и адренокортикотропным гормоном. Женщины были вне периода лактации и имели отрицательный тест на беременность. Все пациенты были информированы о необходимости применения эффективных методов контрацепции.

Критериями исключения являлись: первично-прогрессирующий, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, ремиттирующий прогрессирующий тип течения рассеянного склероза, наличие значимой соматической, неврологической и инфекционной патологии, ранее проведенное лечение глатирамера ацетатом, иммуносупрессивными препаратами, иммуномодуляторами. Также в исследование не были включены пациенты, которым

выполнение МРТ невозможно или затруднено, и с повышенной чувствительностью к контрастным веществам.

В клиническое исследование всего были включены 150 больных, рандомизированных в 2 группы: пациенты 1-й группы ($n = 100$) получали препарат Аксоглатиран® ФС, пациенты 2-й группы ($n = 50$) – препарат Копаксон®-Тева. В обеих группах препарат использовался согласно инструкции по применению в виде подкожных инъекций 20 мг (1 мл) 1 раз в день ежедневно в амбулаторных условиях с чередованием стандартных мест инъекций. В случае развития обострения рассеянного склероза больным в стационарных условиях осуществляли пульс-терапию метилпреднизолоном.

Всем пациентам согласно протокольному графику процедур проводили мониторинг жизненно важных показателей (измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений, температуры тела), физикальный и неврологический осмотр, выполняли стандартную электрокардиографию в 12 отведениях, лабораторные исследования, которые включали общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, серологические исследования (только на скрининге) на вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С, сифилис. «Ослепленный» врач-исследователь определял степень инвалидизации по расширенной шкале EDSS и выполнял комплексное исследование функциональных способностей MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite, комплексная функциональная шкала). Пациенты заполняли опросник для оценки общего состояния здоровья. Всем больным осуществляли МРТ головного мозга с контрастированием: в период скрининга минимум за 1 нед до рандомизации, через 6 и 12 мес после рандомизации. Использовали томографы с одинаковой величиной магнитной индукции 1,5 Тл, по стандартному для демиелинизирующих заболеваний протоколу, в 7 последовательностях: Localizer в 3 плоскостях; аксиальные взвешенные изображения (T1-ВИ), T2-ВИ и T2-FLAIR; постконтрастные аксиальные T1-ВИ; сагиттальные T1-ВИ и T2-FLAIR. Для оценки выраженности атрофических изменений головного мозга применяли значение межъядерного показателя [10]. Для его измерения использовали последовательности в зависимости от производителей томографов (Siemens – MPRAGE, GE – 3D FGRE или 3D Fast SPGR, Philips – 3D TFE, Hitachi – MPRAGE, Toshiba – 3D Fast FE). Межъядерный показатель в режиме T1 вычисляли путем деления бикаудатного расстояния на расстояние между сторонами внутренней поверхности черепа на уровне измерения бикаудатного расстояния. Таким образом, чем выше межъядерный показатель, тем более выражена атрофия головного мозга.

Всего по графику было предусмотрено 8 визитов пациентов: визит скрининга (2–3 нед) и 7 визитов в период лечения и после его завершения (12 мес $\pm$ 1 сут).

Оценку эффективности применения исследуемых препаратов осуществляли по основным и дополнительным параметрам. Основным параметром эффективности (первичная контрольная точка) являлась доля пациентов без обострения в течение всего периода исследования (12 мес). Дополнительные параметры эффективности (вторичные контрольные точки) включали: общее количество подтвержденных обострений в течение всего периода исследования, число новых Т2-очагов по сравнению с исходными данными, общее количество контрастируемых очагов по сравнению с исходными данными, анализ объема Т2-очагов, анализ атрофии головного мозга по межъядерному показателю через 12 мес, прогрессирование инвалидизации по шкале EDSS, состояние неврологического статуса по результату функционального теста MSFC. Безопасность получаемого лечения оценивали по показателям жизненно важных функций, физикального осмотра, исследования лабораторных анализов (общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи), стандартной электрокардиографии в 12 отведениях, регистрации нежелательных явлений.

Переносимость применения сравниваемых препаратов определяли посредством расчета доли пациентов (%), которые досрочно прекратили участие в исследовании. При этом учитывали причины досрочного прекращения, в том числе из-за возникновения нежелательных явлений, и время до выбывания.

Степень тяжести нежелательных явлений оценивали по классификации выраженности нежелательных явлений CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 4.0. Исследователь проводил оценку субъективных, объективных данных и результатов лабораторно-инструментального обследования в целях своевременного обнаружения возможных нежелательных явлений.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводили на персональном компьютере с использованием программы Statistica 8.0 для Windows (StatSoft, Inc.) после предварительно подготовленной таблицы первичных данных в приложении Microsoft Excel 2010. Для характеристики количественных переменных с нормальным распределением определяли среднее арифметическое значение (М), стандартное отклонение (SD), 95 % доверительный интервал. Для описания качественных порядковых переменных рассчитывали медиану (Me), нижний и верхний квартили (LQ; UQ), максимальные и минимальные значения. Качественные номинальные переменные охарактеризовывали относительными и абсолютными частотами (долями). Визуальным анализом гистограмм и методом Шапиро—Уилка определяли нормальность распределения изучаемой количественной переменной.

Параметрические статистические методы (парный *t*-критерий) использовали для сравнения количественных переменных с нормальным распределением в свя-

занных и несвязанных группах. Непараметрические статистические методы применяли для сравнения качественных порядковых переменных: для межгруппового сравнения использовали тест Манна—Уитни, для внутригруппового сравнения до и после лечения — тест Вилкоксона. Для сравнения групп по качественным номинальным переменным применяли критерии z , χ^2 , точный критерий Фишера (в случае неприменимости χ^2). Результаты считали статистически значимыми в случае, если значение p было меньше 5 % ($p < 0,05$).

Оценку эффективности лечения выполняли по данным, полученным от пациентов, завершивших курс наблюдения по исследуемым препаратам (популяция Per Protocol Set, PPS). Безопасность и переносимость проводимой терапии анализировали по результатам всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу одного из исследуемых препаратов, в том числе вышедших из исследования (популяция Intention to Treat, ITT).

Результаты

Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп. Основные показатели клинико-демографической характеристики групп представлены в табл. 1. В 1-й группе средний возраст пациентов составил $32,8 \pm 8,7$ года (20–54 года), соотношение мужчин и женщин — 34/66 (34 и 66 % соответственно), средний возраст дебюта рассеянного склероза — $27,93 \pm 7,72$ года (11–48 лет). Оценка Me [LQ; UQ] по шкале EDSS составила 2 [1,5; 3,0] балла (1,0–4,5 балла). Во 2-й группе средний возраст больных был $35,2 \pm 9,5$ года (18–57 лет), соотношение мужчин и женщин — 12/38 (24 и 76 % соответственно). При этом средний возраст дебюта рассеянного склероза во 2-й группе составил $26,5 \pm 6,9$ года (18–47 лет), оценка Me [LQ; UQ] по шкале EDSS — 2,25 [1,5; 3,5] балла (1–5 баллов). Таким образом, значимые межгрупповые различия по основным перечисленным показателям отсутствовали ($p > 0,05$).

Доля пациентов, завершивших наблюдение. Участие в исследовании досрочно прекратили 18 (12 %) пациентов (из них 2 случая по причине наступления беременности, которые в последующем завершились рождением здоровых детей): 12 (12 %) больных 1-й группы и 6 (12 %) пациентов 2-й. Летальных исходов в ходе исследования не зафиксировано. Таким образом, полный курс лечения согласно протоколу в 1-й группе завершили 88 больных, во 2-й — 44 пациента.

Доля пациентов без обострения в течение всего периода исследования (12 мес). Число пациентов без обострений в течение 12 мес терапии в 1-й группе составило 73 (82,95 %) из 88 больных, во 2-й — 34 (77,27 %) из 44 больных; 95 % доверительный интервал для данного показателя в 1-й группе — (0,7376; 0,8939), во 2-й — (0,6301; 0,8716). Таким образом, значимых

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование и завершивших полный курс лечения (популяция Per Protocol Set)
Table 1. Baseline values of the patients who were enrolled in the study and completed the treatment course (Per Protocol Set population)

Показатель Measure	Значение Value		p
	1-я группа (n = 88) 1 st group (n = 88)	2-я группа (n = 44) 2 nd group (n = 44)	
Возраст, лет: Age, years: средний (SD) mean (SD) медиана median минимум/максимум minimum/maximum	33,7 (8,72) 32 20/54	35,2 (9,5) 33 18/55	> 0,05
Пол, n (%): Sex, n (%): женщины women мужчины men	56 (63,64) 32 (36,36)	32 (72,73) 12 (27,27)	> 0,05
Возраст дебюта рассеянного склероза, лет: Age of the multiple sclerosis onset, years: средний (SD) mean (SD) медиана median минимум/максимум minimum/maximum	28,42 (7,85) 27 14/48	26,95 (7,19) 26 12/47	> 0,05
EDSS: медиана median нижний/верхний квартиль [LQ; UQ] lower/upper quartile [LQ; UQ] минимум/максимум maximum/minimum	2 [1,5; 3,0] 1,0–4,5	2,25 [1,5; 3,5] 1–5	> 0,05

межгрупповых различий по изучаемому показателю не выявлено ($p > 0,05$).

Общее количество подтвержденных обострений в течение всего периода исследования (12 мес). В обеих группах выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение случаев обострений рассеянного склероза на фоне применения исследуемых препаратов по сравнению с аналогичным периодом (12 мес) до исследования: на 80,56 % в 1-й группе (со 108 до 21 случая) и на 77,78 % во 2-й (с 54 до 12 случаев); при этом межгрупповые различия отсутствовали ($p > 0,05$).

Прогрессирование инвалидизации. В 1-й группе среднее значение оценки по шкале EDSS на визите 1 составило 2 [1,5; 3,0] балла, на визите 7 (12 мес) – 2 [1,5; 3,0] балла. Во 2-й группе среднее значение оценки по шкале EDSS на визите 1 было 2,25 [1,5; 3,5] балла, на визите 7 – 2 [1,5; 3,0] балла. Проведенный анализ не выявил статистически значимых внутригрупповых и межгрупповых различий динамики EDSS ($p > 0,05$) (рис. 1).

Также в обеих группах не наблюдались значимые признаки прогрессирования по данным MSFC ($p > 0,05$). При анализе результатов теста на определение скорости на 25-футовой дорожке (25 FW) получены следующие данные: в 1-й группе – $5,88 \pm 3,24$ и $5,62 \pm 2,53$

на визитах 1 и 7 соответственно; во 2-й группе – $5,16 \pm 1,05$ и $4,99 \pm 0,99$ на визитах 1 и 7 соответственно. Отмечено, что пациенты обеих групп стали проходить дорожку несколько быстрее.

Был выполнен тест на оценку моторной координации. Доминантная рука: на визитах 1 и 7 отмечалось динамическое улучшение в обеих группах. Показатели в 1-й группе на визите 1 – $22,19 \pm 4,15$ с, на визите 7 – $21,78 \pm 4,15$ с; во 2-й группе на визите 1 – $20,97 \pm 3,60$ с, на визите 7 – $20,38 \pm 3,07$ с.

Субдоминантная рука: на визитах 1 и 7 наблюдалось улучшение показателей в обеих группах. Показатели в 1-й группе на визите 1 – $23,28 \pm 4,26$ с, на визите 7 – $22,99 \pm 4,09$ с; во 2-й группе на визите 1 – $21,69 \pm 3,15$ с, на визите 7 – $21,46 \pm 3,40$ с.

Выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) положительная динамика показателя PASAT в обеих группах. Средние значения ($M \pm SD$) в 1-й группе составили $53,6 \pm 5,22$ и $50,08 \pm 7,66$ на визитах 7 и 1 соответственно, во 2-й группе – $52,42 \pm 8,37$ и $51,71 \pm 5,74$. Таким образом, ухудшения когнитивной функции у пациентов в ходе исследования не было.

Соответственно, прогрессирования инвалидизации не наблюдалось ни в одной из групп.

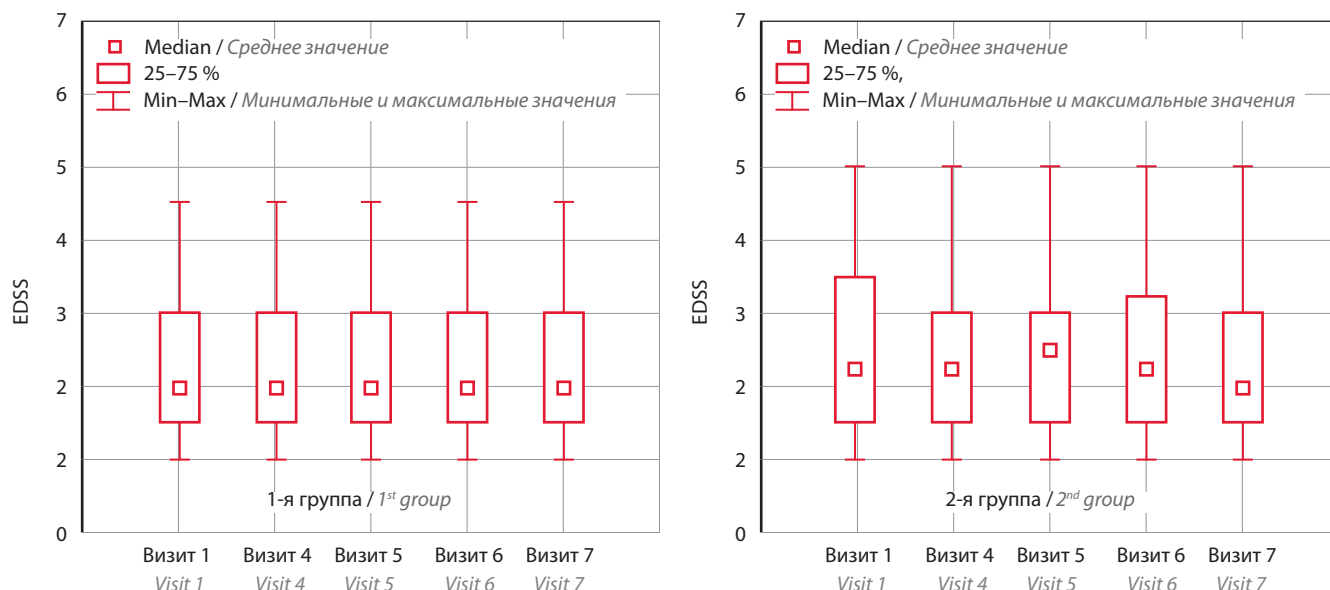


Рис. 1. Динамика оценки медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [LQ; UQ] по шкале EDSS в обеих группах до и после лечения
Fig. 1. Dynamics of the median (Me), lower and upper quartiles [LQ; UQ] estimates upon EDSS values in both groups before and after the treatment

Количество новых T2-очагов через 12 мес по сравнению с исходными данными. Статистически значимых межгрупповых различий по данному критерию не отмечено (t -тест: $p > 0,05$; тест Манна-Уитни: $p > 0,05$). Средние значения ($M \pm SD$) составили $2,727273 \pm 3,981934$ в 1-й группе и $2,818182 \pm 3,907493$ во 2-й.

По критерию «новые патологические очаги, выявленные в T2-взвешенном режиме, через 12 мес по сравнению с исходными данными» обе группы оказались сопоставимы.

Общее количество контрастируемых очагов через 12 мес по сравнению с исходными данными. Динамика контрастируемых очагов в группах представлена на рис. 2. Количество контрастируемых очагов на скрининге в обеих группах было сопоставимо: в 1-й группе среднее значение ($M \pm SD$) составило $1,32 \pm 1,87$, во 2-й — $1,32 \pm 2,1$ ($p > 0,05$). В последующем анализ динамики показателя в обеих группах выявил значимое снижение количества контрастируемых очагов на визите 7 по сравнению с исходными данными: в 1-й группе среднее значение ($M \pm SD$) уменьшилось до $0,5 \pm 1,5$ ($p < 0,05$), во 2-й — до $0,66 \pm 1,57$ ($p < 0,05$). В то же время значимых межгрупповых различий наблюдаемой позитивной динамики количества контрастируемых очагов не выявлено ($p > 0,05$).

Атрофия головного мозга через 12 мес по сравнению с исходными данными. В 1-й группе среднее значение межъядерного показателя ($M \pm SD$) на скрининге составило $0,1033 \pm 0,02217$, во 2-й — $0,09750 \pm 0,02294$; при этом на визите 7 в 1-й группе — $0,103523 \pm 0,022337$, во 2-й — $0,097955 \pm 0,022984$ (рис. 3). Таким образом, значимого прогрессирования атрофии голов-

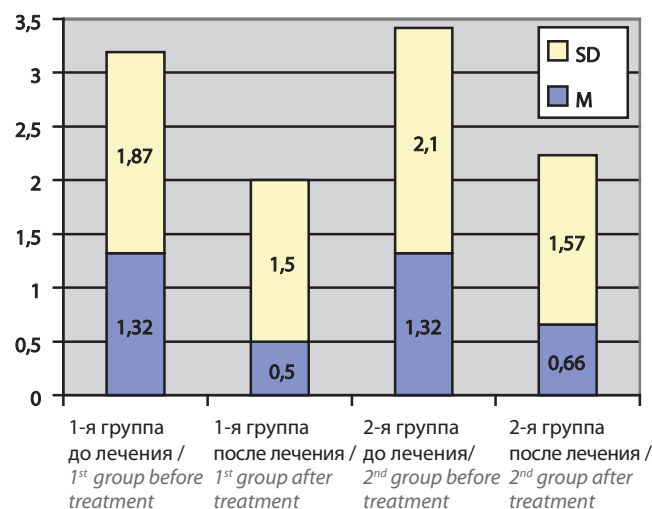


Рис. 2. Динамика количества контрастируемых очагов по данным магнитно-резонансной томографии в 1-й и 2-й группах до и после лечения: в обеих группах отмечается сопоставимое значимое уменьшение количества контрастируемых очагов без значимой межгрупповой разницы
Fig. 2. Dynamics of the number of contrast-enhancing lesions measured using magnetic resonance imaging in the 1st and 2nd groups before and after the treatment: in both groups the number of contrast-enhancing lesions significantly and comparably decreased without significant intergroup difference

ного мозга в течение 12 мес терапии не отмечено ни в одной из групп ($p > 0,05$).

Анализ объема T2-очагов. В 1-й группе среднее значение объема T2-очагов по данным МРТ на 1 пациента составило $17,91 \pm 15,94$ и $17,88 \pm 16,20$ на визитах 0 и 7 соответственно; во 2-й группе — $17,92 \pm 18,39$ и $17,86 \pm 2,81$ соответственно. Таким образом, по данному критерию отсутствует отрицательная динамика в отношении увеличения объема T2-очагов ($p > 0,05$). В то же время изменение средних значений объема

Таблица 2. Сравнительная оценка нежелательных явлений по органам и системам
Table 2. Comparative evaluation of the adverse effects

Нежелательные явления Adverse events	1-я группа (n = 142) 1 st group (n = 142)		2-я группа (n = 165) 2 nd group (n = 165)		p (кри- терий Фишера) p (F-test)	p (χ^2 - критерий) p (χ^2 -test)
	абс. total	%	абс. total	%		
Местные реакции Local reactions	82	57,7	104	63,0	0,352	0,345
Общие расстройства General disorders	9	6,3	15	9,1	0,402	0,370
Со стороны сердца Heart related	2	1,4	4	2,4	0,690	0,522
Со стороны сосудов Vascular related	1	0,7	1	0,6	> 0,99	0,920
Со стороны печени и желчевыводящих путей Liver and bile-ducts related	3	2,1	2	1,2	0,665	0,534
Со стороны крови и лимфатической системы Blood and lymph system related	1	0,7	2	1,2	> 0,99	0,652
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани Skeletal, muscle and connective tissue related	3	2,1	6	3,6	0,513	0,430
Со стороны нервной системы Nervous system related	6	4,2	3	1,8	0,311	0,213
Со стороны половых органов и молочной железы Sex organs and breasts related	2	1,4	2	1,2	> 0,99	0,878
Со стороны почек и мочевыводящих путей Kidneys and urinary tract related	0	0	1	0,6	> 0,99	0,353
Со стороны иммунной системы Immune system related	1	0,7	4	2,4	0,377	0,233
Со стороны кожи и подкожных тканей Skin and subcutaneous tissue related	5	3,5	1	0,6	0,099	0,066
Прочие Other	27	19,0	20	12,1	0,112	0,095

T2-очагов в сторону уменьшения не было статистически значимым ни в одной из групп ($p > 0,05$) (рис. 4).

Профиль безопасности. Нежелательное явление — это любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое развилось или ухудшилось в период проведения клинического исследования лекарственного препарата, независимо от причинной связи с исследуемым препаратом. Таким образом, к нежелательным явлениям могли относиться неблагоприятные и непредвиденные признаки (включая отклонения лабораторных показателей), симптомы и заболевания.

Клинически значимые изменения в состоянии пациента и клинически значимые отклонения в результатах лабораторного и инструментального обследо-

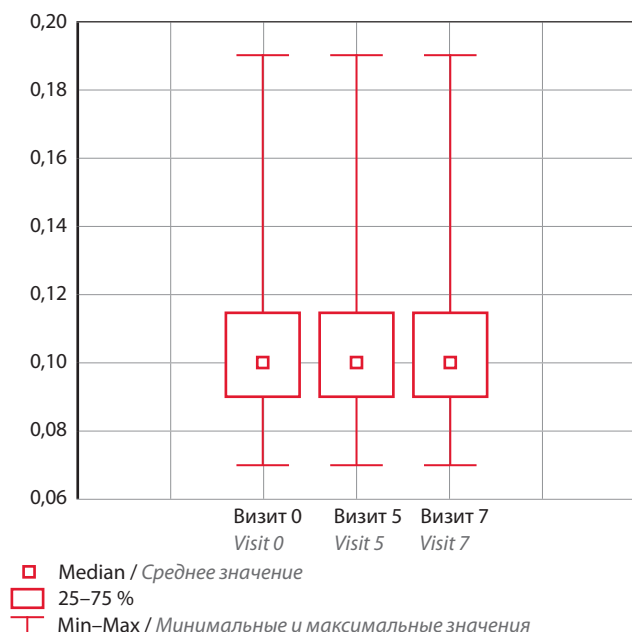
ваний, в том числе потребовавшие терапевтического вмешательства, расценивались исследователем как нежелательные явления, а при наличии критериев серьезности — как серьезные нежелательные явления.

Всего во время исследования было зарегистрировано 307 случаев развития нежелательных явлений.

Сравнительная оценка нежелательных явлений по органам и системам в группах представлена в табл. 2.

В 1-й группе было зарегистрировано 142 случая нежелательных явлений у 51 (51 %) из 100 пациентов, из них 1 случай — серьезное нежелательное явление, 141 — несерьезные; 119 случаев — нежелательные явления легкой степени тяжести, 23 — средней степени.

а Диаграмма размаха / Box and Whisker Plot



б Диаграмма размаха / Box and Whisker Plot

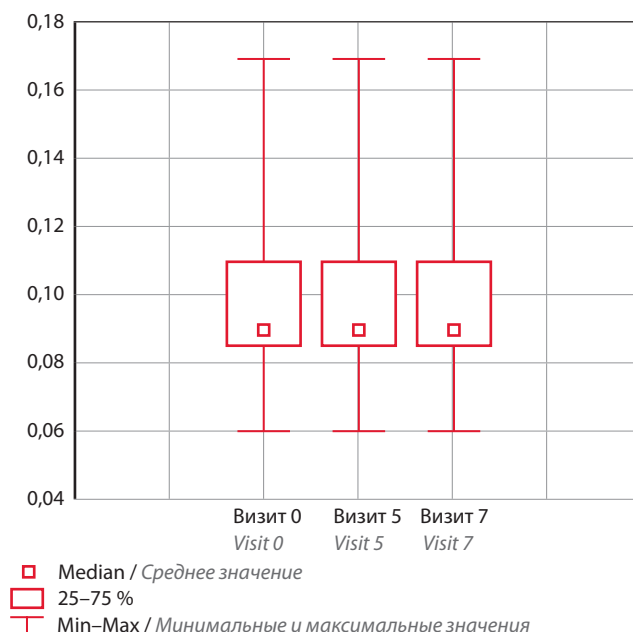


Рис. 3. Динамика межъядерного показателя в 1-й (а) и 2-й (б) группах: в обеих группах существенной динамики не отмечено
Fig. 3. Dynamics of the internuclear index in the 1st (a) and 2nd (b) groups: no significant changes were observed in both groups

Во 2-й группе было зарегистрировано 165 случаев нежелательных явлений у 38 (76 %) из 50 пациентов. Серьезных нежелательных явлений не было. Нежелательные явления легкой степени тяжести – 127 случаев, средней степени – 37, тяжелой степени – 1.

Статистически значимых различий в распределении нежелательных явлений по органам и системам не наблюдалось ($p > 0,05$).

Преобладание местных реакций согласуется с данными литературы. С учетом инъекционного способа применения глатирамера ацетата наиболее частыми нежелательными явлениями были реакции в месте инъекции – гиперемия, зуд, отек, боли, которые могут возникать как в момент введения препарата, так и отсроченно. Указанные реакции в 1-й группе составили 57,7 %, во 2-й – 63 %.

По результатам статистической оценки отклонения показателей лабораторных анализов, жизненно важных функций организма не имеют систематического характера и данные, полученные в 2 группах сравнения, сопоставимы.

Анализ нежелательных явлений, зарегистрированных в исследовании, показал сопоставимость полученных результатов.

Профиль безопасности применения препаратов глатирамера ацетата Аксоглатиран® ФС и Копаксон®-Тева у больных рассеянным склерозом с рецидивирующим ремиттирующим течением в ходе клинического исследования оценен как достаточный.

В ходе исследования не получено каких-либо данных, изменяющих соотношение польза/риск при при-

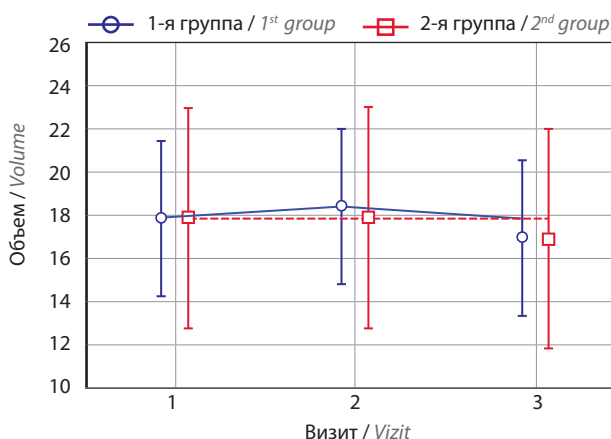


Рис. 4. Графическое изображение анализа (ANOVA GLM) объема T2-очагов (объема демиелинизации головного мозга) для 1-й и 2-й групп (Per Protocol Set)

Fig. 4. Graphic representation of the analysis (ANOVA GLM) of the T2 lesions' volume (brain demyelination volume) in the 1st and 2nd groups (Per Protocol Set)

менении препаратов глатирамера ацетата у больных, включенных в исследование.

В 1-й группе досрочно выбыли из исследования 12 (12 %) пациентов, из них 10 (83,33 %) женщин и 2 (16,67 %) мужчин, во 2-й группе – 6 (12 %) больных, все женщины.

В 1-й группе 1 (1 %) пациент досрочно прекратил участие в исследовании через 253 дня из-за развития нежелательных явлений, во 2-й группе – 2 (4 %) пациента через 10 и 274 дня соответственно.

Выводы

На основании полученных данных можно сделать заключение о том, что исследуемый препарат Аксоглатиран® ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) обладает не меньшими эффективностью, безопасностью и переносимостью по сравнению с референтным препаратом

Копаксон®-Тева (Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль) при его применении у пациентов с рассеянным склерозом с рецидивирующим ремиттирующим течением, что позволяет рекомендовать данный препарат для широкого внедрения в клиническую практику.

Финансирование исследования

Клиническое исследование проведено при непосредственном финансировании ЗАО «Ф-Синтез».

Авторы данной публикации не являются сотрудниками ЗАО «Ф-Синтез».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дун О.А., Шакирова Д.Х., Хабилов Ф.А. и др. Математическое моделирование потребности в препаратах, изменяющих течение рассеянного склероза. Фармация 2012;(2):34–7. [Dun O.A., Shakirova D.Kh., Khabirov F.A. et al. Mathematical modeling of the need in medicines capable of changing the course of multiple sclerosis. Farmatsiya = Pharmacy 2012;(2):34–7. (In Russ.)].
2. Рассеянный склероз. Клиническое руководство. Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. М.: Реал Тайм, 2011. 528 с. [Multiple sclerosis. Clinical guidelines. Eds. by: E.I. Gusev, I.A. Zavalishin, A.N. Boyko. Moscow: Real Time, 2011. 528 p. (In Russ.)].
3. Teitelbaum D., Meshorer A., Hirshfeld T. et al. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. Eur J Immunol 1971;1(4):242–8. DOI: 10.1002/eji.1830010406. PMID: 5157960.
4. Boster A., Bartoszek M.P., O'Connell C. et al. Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing – remitting multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord 2011;4(5):319–32. DOI: 10.1177/1756285611422108. PMID: 22010043. PMCID: PMC3187678.
5. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing–remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. Neurology 1995;45(7):1268–76. PMID: 7617181.
6. Filippi M., Rovaris M., Rocca M.A. et al. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into “black holes”. Neurology 2001;57(4):731–3. PMID: 11524494.
7. Fisher E., Rudick R.A., Cutter G. et al. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. Mult Scler 2000;6(6):373–7. PMID: 11212131.
8. Ford C.C., Johnson K.P., Lisak R.P. et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. Mult Scler 2006;12(3):309–20. PMID: 16764344.
9. Teva Pharmaceutical Industries Ltd (2010) press release: Teva announces Copaxone® reaches one million patient years of experience in the treatment of multiple sclerosis. Ed. by K. Mannix. Available at: http://www.tevapharm.com/pr/2010/pr_922.asp. [Ref list].
10. Каирбекова Е.И., Тотолян Н.А., Макшаков Г.С. и др. Связь атрофии головного мозга и когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом. Практическая медицина 2014;2(78):45–7. [Kairbekova E.I., Totolyan N.A., Makshakov G.S. et al. Relationship between brain atrophy and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine 2014;2(78):45–7. (In Russ.)].

Хроническая интоксикация «веселящим газом» (закисью азота) – причина B_{12} -дефицитной миелополинейропатии у лиц молодого возраста

Н.А. Супонева, Д.А. Гришина, Л.А. Легостаева, Е.Г. Мочалова

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Дарья Александровна Гришина DGrishina82@gmail.com

В настоящее время проблема злоупотребления закисью азота («веселящим газом») приобрела актуальность, так как среди лиц молодого возраста выросла популярность данного вида «развлечения». Регулярное даже краткосрочное вдыхание закиси азота повышает вероятность развития дефицита витамина B_{12} — незаменимого кофактора важных процессов метаболизма. В статье приводятся 2 клинических наблюдения развития неврологических нарушений у молодых людей, злоупотребляющих закисью азота. Рассмотрены трудности диагностики подобных состояний, терапевтическая тактика и прогноз.

Ключевые слова: закись азота, «веселящий газ», миелополинейропатия, фуникулярный миелоз, дефицит витамина B_{12} , цианокобаламин, гомоцистеин, метилмалоновая кислота

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-4-37-45

Chronic intoxication with “laughing gas” (nitrous oxide) as a cause of B_{12} deficiency myelopolyneuropathy in young adults

N.A. Suponeva, D.A. Grishina, L.A. Legostaeva, E.G. Mochalova

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

The problem of using nitrous oxide (“laughing gas”) is now important because young people often prefer this kind of entertainment. Regular short-term inhalation of nitrous oxide increases the risk of developing vitamin B_{12} deficiency, which is an essential cofactor of important metabolic processes. This article describes 2 clinical cases of neurological disorders in young adults who had used nitrous oxide. We demonstrate difficulties in the diagnosis, therapeutic tactics and prognosis.

Key words: nitrous oxide, “laughing gas”, myelopolyneuropathy, funicular myelosis, vitamin B_{12} deficiency, cyancobalamin, homocysteine, methylmalonic acid

Введение

Общая распространенность клинически значимого дефицита витамина B_{12} неизвестна, однако риск развития симптомов недостаточности цианокобаламина значительно повышается, прежде всего при нехватке его поступления с пищей (диета, вегетарианство и др.), а также при снижении его всасывания в желудочно-кишечном тракте (хронический атрофический гастрит, воспалительные заболевания кишечника, последствия хирургических операций на желудочно-кишечном тракте и др.). В связи с этим развитие B_{12} -дефицитного состояния и его последствий у пожилых людей, вегетарианцев, а также лиц, страдающих хроническим алкоголизмом или хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, понятно и ожидаемо. Настороженность в отношении дефицита витамина B_{12} присутствует и при повышенной потребности в нем в период беременности, при приеме ряда препаратов (оральные контрацептивы, ингибиторы протонной помпы, антагонисты H_2 -рецепторов, метформин, колхицин, холестирамин), а также при наличии генетической

предрасположенности (синдром Имерслунда—Гресбека, ювенильная пернициозная анемия, врожденные нарушения метаболизма кобаламина) [1–4]. В то же время у относительно здоровых молодых людей, не имеющих ограничений в питании, развитие неврологических осложнений, связанных с дефицитом витамина B_{12} , приводит врача к замешательству. В связи с этим важным является информирование практикующих врачей (терапевтов, неврологов) о такой причине дефицита цианокобаламина, как хроническое злоупотребление закисью азота («веселящим газом») [5–9]. Ниже мы представляем 2 подобных клинических наблюдения.

Клинический случай 1

Пациент Т., 23 лет, студент, в августе 2014 г. обратился в научно-консультативное отделение НЦН с жалобами на онемение пальцев рук и ног, повышенную чувствительность кожи стоп, неуверенность при ходьбе, ощущение «прострела электрического тока» вдоль позвоночника при наклоне головы. Считал себя больным на протяжении последних 8 мес (с января 2014 г.) с по-

степенным медленным нарастанием вышеуказанных жалоб. Наличие хронических заболеваний и наследственной отягощенности отрицал.

При общем осмотре: гиперстеническое телосложение (масса тела 87 кг, рост 180 см), покраснение кожи в области шеи, акрогипергидроз, более выраженный в ладонях. В соматическом статусе без особенностей.

В неврологическом статусе (катамнез 8 мес): сознание ясное, менингеальных симптомов нет. Пациент ориентирован в пространстве и времени, на вопросы отвечает правильно. Черепные нервы интактны. Дистальный симметричный вялый нижний парез со снижением силы в разгибателях стоп и пальцев до 3 баллов, в сгибателях стоп и пальцев до 4 баллов. В остальных группах мышц сила достаточная. Негрубая гипотрофия мышц голени и стоп. Сухожильные рефлексы с двуглавых мышц плеч симметрично снижены, остальные не вызываются. Брюшные рефлексы средней живости, симметричные. Патологических рефлексов нет. Симптом Лермитта положительный. Пальценосовая проба с интенцией в конце действия с 2 сторон, коленно-пяточная проба — неуверенно с 2 сторон. В позе Ромберга неустойчив. Болевая гиперестезия с элементами гиперпатии по типу «высоких носков». Нарушение суставно-мышечного чувства в пальцах ног. Вибрационная гипестезия с лодыжек, голеностопных суставов и пальцев стоп. Сенситивная атаксия. Функции тазовых органов не нарушены.

Данные лабораторно-инструментальных обследований:

- в общем анализе крови количество эритроцитов на нижней границе нормы ($4,12 \times 10^{12}/л$ при норме не ниже $4,00 \times 10^{12}/л$), остальные параметры в пределах нормы;
- биохимический анализ крови без особенностей;
- результаты анализов на сифилис, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатиты В и С отрицательны;
- при электронейромиографии (ЭНМГ) выявлен генерализованный сенсомоторный невралный уровень поражения смешанного, но преимущественно аксонального характера, более выраженный в нижних конечностях; при игольчатой ЭНМГ — умеренно выраженный текущий процесс денервации в дистальных мышцах ног;
- по результатам диагностической транскраниальной магнитной стимуляции при исследовании с *m. abductor hallucis* с 2 сторон обнаружено увеличение латентного времени вызванного моторного ответа при стимуляции на пояснично-крестцовом уровне, а также времени центрального моторного проведения по кортикоспинальному тракту с обеих сторон;
- соматосенсорные вызванные потенциалы с нижних конечностей: признаки нарушения чувствительной афферентации на спинально-стволовом уровне.

Проведенные обследования подтверждали наличие миелополинейропатии у молодого человека, однако причина неврологических нарушений оставалась неясной. Для ее определения потребовалось уточнение, прежде всего

анамнестических данных. При целенаправленном расспросе было выяснено, что в течение последнего года пациент периодически употреблял закись азота (в выходные дни, до 3,5 л). В связи с этим дополнительно было назначено исследование крови на уровни витамина B_{12} , гомоцистеина и фолиевой кислоты. Результаты лабораторных анализов показали следующее:

- уровни витамина B_{12} и фолиевой кислоты находились в пределах нормы — 298 нг/мл (норма 208–963 нг/мл) и 8,1 нг/мл (норма 5,28–28,90 нг/мл) соответственно;
- уровень гомоцистеина значительно превышал референсные значения — 120 мкмоль/л (норма 5,9–16,0 мкмоль/л).

По результатам клинического осмотра, дополнительных обследований и анамнестическим данным пациенту был установлен диагноз: хроническая прогрессирующая B_{12} -дефицитная миелополинейропатия токсического генеза. Был назначен препарат витамина B_{12} в дозе 1000 мкг внутримышечно 1 раз в неделю и комбинированный препарат витаминов группы В по 1 таблетке 3 раза в сутки длительно, а также симптоматическая терапия нейропатического болевого синдрома (прегабалин в дозе 150 мг/сут). Рекомендовано полностью отказаться от употребления закиси азота.

При осмотре в динамике, спустя 2 мес, на фоне терапии у больного наблюдалась четкая положительная динамика: регрессировали жалобы на повышенную чувствительность кожи стоп, значительно уменьшились проявления симптома Лермитта, улучшилась походка. В неврологическом статусе отмечено нарастание силы в разгибателях стоп и пальцев до 4 баллов, появление сниженных коленных сухожильных рефлексов (ранее не вызывались). В анализе крови сохранился повышенным уровень гомоцистеина (96 мкмоль/л), что было расценено как маркер латентного дефицита витамина B_{12} . Терапию цианокобаламином решено было продолжить. Через 1 год на фоне регулярного приема витамина B_{12} у пациента отмечено полное восстановление мышечной силы в ногах и регресс болевого синдрома. Сохранились минимально выраженные резидуальные нарушения поверхностной чувствительности.

Клинический случай 2

Пациент К., 21 года, студент, в мае 2014 г. обратился в НЦН с диагнозом хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. Предъявлял жалобы на слабость, онемение и жжение в стопах, неустойчивость при ходьбе, нарушение мочеиспускания, тревожность и нарушение сна.

Считал себя больным с июня 2013 г., когда стал отмечать онемение в стопах. Через неделю присоединилось онемение в кистях рук, а через 3–4 дня начала нарастать слабость в руках и ногах. За 1 мес до появления неврологической симптоматики пациент перенес острый гастроэнтерит и тонзиллит. С указанными жалобами был госпитализирован в один из частных медицинских

центров Москвы. В неврологическом статусе на тот момент выявлялись менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц до одного пальца, симптом Кернига с 2 сторон), вялый дистальный тетрапарез со снижением мышечной силы до 3 баллов в кистях и до 2 баллов в стопах, диффузное снижение сухожильных рефлексов, гипестезия по полиневритическому типу, снижение суставно-мышечной чувствительности в пальцах рук и ног, элементы сенситивной атаксии.

Данные лабораторно-инструментальных обследований:

- в общем анализе крови незначительное снижение уровня эритроцитов ($4,22 \times 10^6/\text{мкл}$ при норме не ниже $4,30 \times 10^6/\text{мкл}$), остальные параметры в пределах нормы;
- биохимический анализ крови без особенностей;
- результаты анализов крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, токсоплазмоз, простой и опоясывающий герпес, бруцеллез отрицательны;
- анализ ликвора без особенностей;
- при ЭНМГ выявлен генерализованный сенсомоторный невралгический уровень поражения аксонально-демиелинизирующего характера;
- при магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного отдела спинного мозга и позвоночника на уровне C2—C6 обнаружено повышение МР-сигнала в режимах T2 и T2 STIR в проекции задних канатиков спинного мозга (рис. 1);
- МРТ головного мозга без патологии.

Был поставлен диагноз: синдром Гийена—Барре. Проведены 5 сеансов плазмафереза с удалением малых объе-

мов плазмы, а также метаболическая терапия, включавшая в том числе витамины группы В. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде нарастания силы в руках и ногах. Пациент выписан с рекомендацией продолжить реабилитационно-восстановительное лечение, прием метаболических препаратов (комбинированных препаратов витаминов группы В, альфа-липоевой кислоты и др.).

С сентября 2013 г. (катамнез 4 мес) состояние больного начало постепенно ухудшаться: появилось ощущение «прострела электрического тока» вдоль позвоночника при наклоне головы, вновь narosли чувствительные нарушения и явления сенситивной атаксии, присоединились трудности при засыпании. В апреле 2014 г. (катамнез 11 мес) пациент вновь был госпитализирован в тот же медицинский центр. В неврологическом статусе на фоне сохраняющихся полиневритических нарушений было отмечено появление пирамидной симптоматики — оживление коленных рефлексов, рефлекс Бабинского с 2 сторон; обращали на себя внимание грубое снижение вибрационной чувствительности в дистальных и проксимальных отделах ног, а также выраженная статодинамическая атаксия. Кроме того, присоединились нарушения мочеиспускания по типу диссинергии (невозможность самостоятельного мочеиспускания при наличии позывов). В связи с этим диагноз был пересмотрен. Дополнительно исследованы уровни фолиевой кислоты ($7,25 \text{ нг/мл}$ при норме $5,28\text{—}28,90 \text{ нг/мл}$) и витамина B₁₂ (204 пг/мл при норме $208\text{—}963 \text{ пг/мл}$), проведены токсикологические тесты на амфетамин, метамфетамин, кокаин, мари-

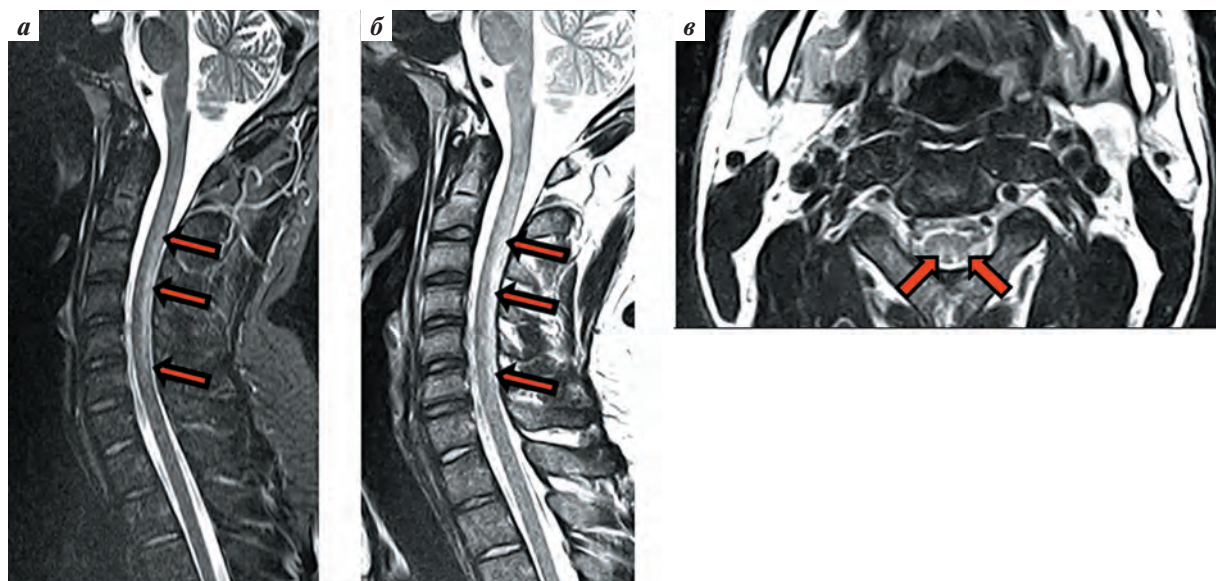


Рис. 1. Пациент К., магнитно-резонансная томография шейного отдела спинного мозга и позвоночника (20.08.2013): сагиттальный срез (стрелками указана протяженная зона гиперинтенсивного магнитно-резонансного сигнала от задних столбов спинного мозга), режим T2 (а), режим T2 STIR (б); аксиальный срез на уровне шейного отдела позвоночника (стрелками указаны очаги гиперинтенсивного магнитно-резонансного сигнала от задних столбов спинного мозга), режим T2 (в)

Fig. 1. Patient K., magnetic resonance imaging of the cervical spinal cord and vertebrae (20.08.2013): sagittal view (arrows show an extended area of hyperintense magnetic resonance signal from the posterior columns of the spinal cord), T2-weighted image (a), T2 STIR-weighted image (b); axial view of the cervical spine (arrows show an extended area of hyperintense magnetic resonance signal from the posterior columns of the spinal cord), T2-weighted image (c)

хуану, морфин и их метаболиты (результаты отрицательные). Несмотря на типичную клинику фуникулярного миелоза и выявленный дефицит цианкобаламина, пациенту был поставлен диагноз: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; проведен повторный курс плазмафереза (суммарный объем удаленной плазмы составил 12 000 мл). С учетом неэффективности проводимой терапии в целях уточнения диагноза пациент был направлен в НЦН.

При осмотре в НЦН (катамнез 1 год): диффузный гипергидроз, гиперпигментация кожи в области локтевых сгибов, голеней и стоп. Больной указывал на снижение массы тела за последний год на 15 кг. В неврологическом статусе: пациент астенизирован, на вопросы отвечает верно. Менингеальные симптомы не обнаружены. Черепные нервы интактны. Выявлен нижний смешанный преимущественно дистальный парез со снижением силы в мышцах стоп до 3,5 балла. Сухожильные рефлексы с ног асимметричны, $S > D$, слева оживлены. Рефлекс Бабинского слева. Гипотрофия мышц голеней и стоп с формированием «конской стопы». Сгибательная контрактура голеностопных суставов. Симптом Лермитта положительный. Болевая гиперестезия в стопах по типу «носков», грубое нарушение вибрационной и суставно-мышечной чувствительности с уровня коленных суставов, а также с лучезапястных суставов. Сенситивная атаксия. Нарушение мочеиспускания по типу диссинергии.

Результаты проведенного в НЦН дообследования:

- признаков анемии в общем анализе крови не выявлено;
- уровень витамина B_{12} на нижней границе нормы — 223 пг/мл (норма 208–963 пг/мл), уровень гомоцистеина 21,77 мкмоль/л (норма 5,9–16,0 мкмоль/л);
- при МРТ шейного отдела спинного мозга и позвоночника на уровне C2–C7 выявлены гиперинтенсивные очаговые изменения в режимах T2 и T2 STIR в проекции задних столбов спинного мозга;
- при стимуляционной ЭНМГ нижних конечностей обнаружены признаки грубого повреждения аксонов двигательных и преимущественно чувствительных нервов ног (сенсорные ответы отсутствовали);
- по данным диагностической транскраниальной магнитной стимуляции с *m. abductor pollicis brevis* выявлено увеличение латентного времени вызванного моторного потенциала при стимуляции на цервикальном уровне, а также времени центрального моторного проведения по кортикоспинальному тракту с обеих сторон.

Типичные для B_{12} -дефицитного состояния изменения при МРТ спинного мозга заставили уточнить анамнестические данные у молодого человека, не имеющего хронических заболеваний и не соблюдавшего специфическую диету. Связь с предшествующей гастроинтестинальной инфекцией была отвергнута. Как оказалось, пациент регулярно в течение 2 лет злоупотреблял закисью азота с постепенным увеличением объемов дыха-

ния, в последние 1–1,5 года вдыхал до 30 л закиси азота в день (!), злоупотребление продолжалось даже на фоне развития заболевания. Больному были назначены витамин B_{12} в дозе 1000 мкг/нед на длительный срок, полный запрет употребления закиси азота, а также консультация нарколога.

При повторном осмотре через 1 мес в неврологическом статусе наблюдалось некоторое улучшение в виде уменьшения явлений сенситивной атаксии, регресса пирамидной симптоматики и нормализации мочеиспускания. По данным МРТ шейного отдела спинного мозга и позвоночника отмечено отсутствие ранее регистрируемых очаговых изменений (рис. 2).

На протяжении последующего года пациент придерживался рекомендаций врачей, регулярно получал нейротрофическую терапию. Осуществлялся контроль гематологических показателей, с помощью которого достичь нормальных значений уровней витамина B_{12} , фолиевой кислоты и гомоцистеина удалось лишь спустя 6 мес от начала патогенетического лечения. В неврологическом статусе через 1 год от момента установления диагноза сохранялись легкий дистальный нижний вялый парез в разгибателях и сгибателях пальцев стоп в сочетании с гипотрофией мышц обеих стоп, а также болевая гиперестезия в той же зоне.

Обсуждение

В настоящее время проблема злоупотребления закисью азота приобрела актуальность, так как среди лиц молодого возраста выросла популярность данного

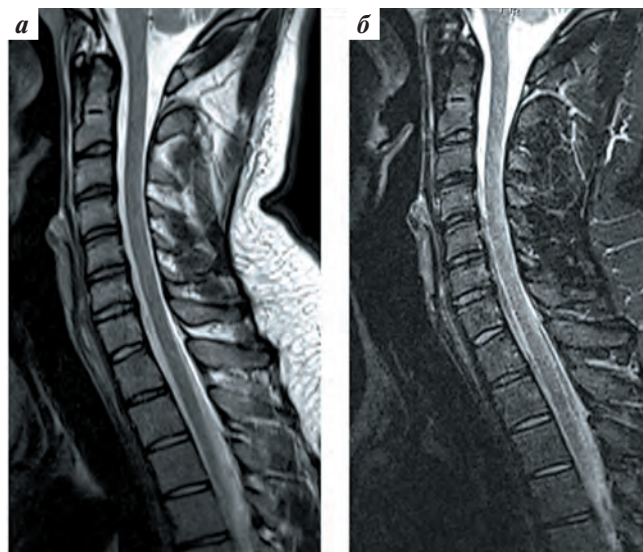


Рис. 2. Пациент К., магнитно-резонансная томография шейного отдела спинного мозга и позвоночника (04.07.2014): динамика на фоне терапии цианкобаламином, отмечен регресс очаговых изменений, выявляемых ранее. Сагиттальный срез: а — режим T2; б — режим T2 STIR (б)

Fig. 2. Patient K., magnetic resonance imaging of the cervical spinal cord and vertebrae (04.07.2014): dynamics in the course of treatment with cyanocobalamin, regression of the detected earlier focal abnormalities is observed. Sagittal view: a — T2-weighted image; б — T2 STIR-weighted image

вида «развлечения». Распространено ошибочное мнение о безвредности данного вещества, которое якобы не оставляет следов употребления в организме.

При нормальной температуре закись азота представляет собой бесцветный негорючий газ с приятным сладковатым запахом и привкусом. Впервые она была получена в 1772 г. выдающимся британским химиком Джозефом Пристли. Однако свойства данного газа подробно были изучены позже, в конце XVIII — начале XIX в., его соотечественником, химиком Гемфри Дэви, который впервые установил опьяняющее и анестезирующее действие закиси азота на человека. Несмотря на то, что Гемфри Дэви выявил анальгезирующий эффект этого газа, прошло почти полвека, прежде чем его начали использовать в анестезиологии. При этом закись азота сразу приобрела высокую популярность в качестве вещества, вызывающего кратковременную эйфорию, среди членов высшего британского общества, в связи с чем она получила свое второе название — «веселящий газ» [10]. Эфирные вечеринки стали весьма популярным развлечением среди джентльменов, что получило продолжение в современных увеселительных заведениях.

В настоящее время закись азота в смеси с кислородом широко используется как средство для ингаляционного наркоза, в том числе у беременных и детей, поскольку имеет ряд преимуществ: не вызывает раздражения дыхательных путей, не метаболизируется в организме, не связывается с гемоглобином, полностью выводится в неизменном виде через легкие через 10–15 мин [11–13]. Анальгезирующее действие закиси азота связывают с ее антиноцицептивным эффектом,

развивающимся вследствие высвобождения опиоидных пептидов в стволе головного мозга, активации нисходящих тормозных путей, высвобождения норадреналина в нейронах задних рогов спинного мозга и активации симпатической α_1 -адренергической системы на данном уровне. В конечном итоге происходит модуляция восходящего пути передачи болевых импульсов от периферии к центру на сегментарном уровне [14].

Однако при злоупотреблении закисью азота (регулярное даже краткосрочное использование) или применение ее у соматически отягощенных и пожилых лиц повышается вероятность развития патологических свойств этого вещества и прежде всего — снижения уровня цианокобаламина [15–17]. Дело в том, что закись азота превращает активный кобальт (I) в составе цианокобаламина в неактивный (III), который быстро выводится из организма [14].

Цианокобаламин состоит из 2 кофакторов: метилкобаламина и аденозилкобаламина (рис. 3).

Первая коферментная форма витамина B_{12} принимает активное участие в обмене жирных кислот и синтезе ДНК, вторая незаменима в фолатном цикле, катализируя превращение гомоцистеина в метионин (рис. 4, 5) [18].

Недостаток обоих кофакторных форм цианокобаламина при его дефиците нарушает работу жизненно важных метаболических процессов, что приводит к развитию патологических состояний, таких как гематологические и гастроинтестинальные нарушения, повышение риска развития тромбозов, поражения нервной системы с наи-

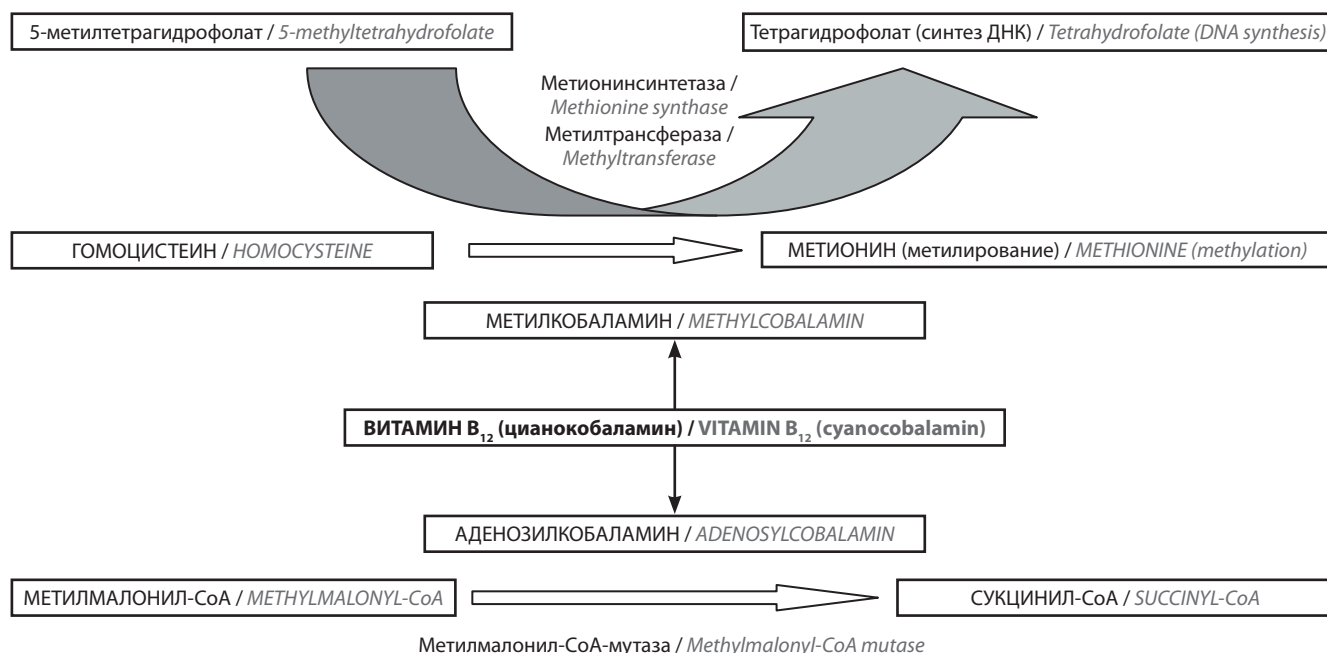


Рис. 3. Биохимическая роль цианокобаламина в организме (адаптировано из [7, 18–20])

Fig. 3. Biochemical role of cyanocobalamin in the body (adapted from [7, 18–20])

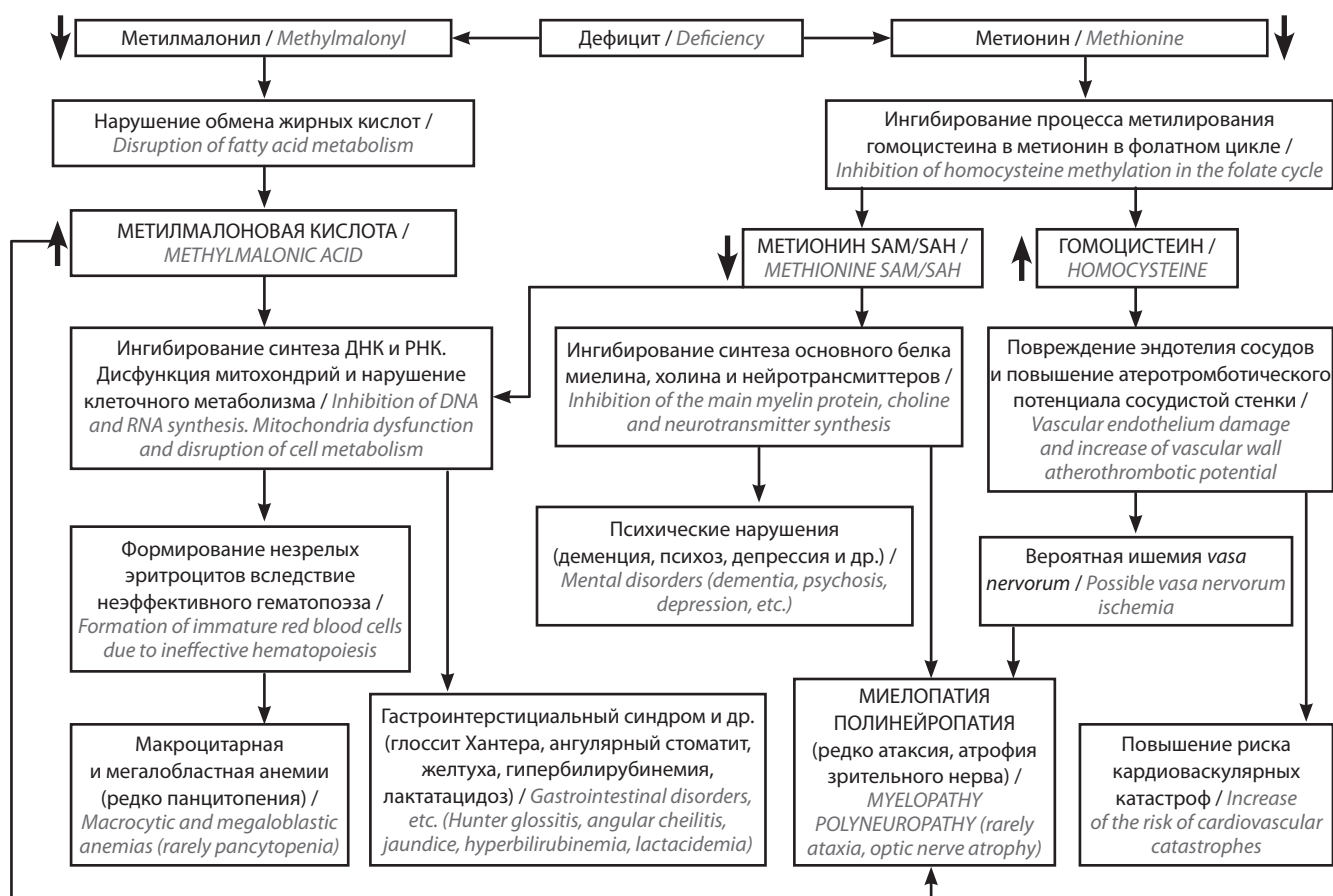


Рис. 4. Патогенез развития органных нарушений при дефиците витамина B_{12} (адаптировано из [21]). SAM — S-аденозилметионин; SAH — S-аденозилгомоцистеин

Fig. 4. Pathogenesis of organ disorders caused by vitamin B_{12} deficiency (adapted from [21]). SAM — S-adenosylmethionine; SAH — S-adenosylhomocysteine

более частым вовлечением спинного мозга и периферических нервов (фуникулярный миелоз и B_{12} -дефицитная полинейропатия), поражением головного мозга (B_{12} -дефицитная энцефалопатия) и, значительно реже, зрительных нервов и экстрапирамидной системы, развития дисфункции автономной вегетативной нервной системы (см. рис. 4) [1–4, 19, 22, 23].

В настоящей статье представлены 2 клинических случая с характерным для дефицита витамина B_{12} сочетанным поражением спинного мозга и периферических нервов при отсутствии явных гематологических нарушений, что согласуется с публикациями зарубежных коллег [5–9]. Следует отметить, что в большинстве случаев дефицита витамина B_{12} манифестирует именно неврологическими симптомами [1–4, 19, 22, 23].

Обращают на себя внимание разное по времени нарастание неврологической симптоматики в представленных наблюдениях (в 1-м случае постепенное, замедленное (в течение 1 года), во 2-м — волнообразное с острым началом), а также различная выраженность неврологического дефицита (более грубая во 2-м случае). Возможными причинами несхожего течения заболевания и выраженности симптомов, вероятнее

всего, можно считать различные частоту, длительность и объем интоксикации закисью азота в каждом случае: в 1-м — периодически в течение 1 года, до 3,5 л, во 2-м — ежедневно на протяжении 2 лет, с увеличением объемов вдыхания до 30 л и продолжением злоупотребления на фоне развития заболевания.

Следует подчеркнуть, что уровень витамина B_{12} у обоих пациентов находился в пределах референсных значений, т. е. диагностическая ценность этого показателя была крайне низкой. Этого следовало ожидать, поскольку комбинированные препараты витаминов группы В в нашей стране весьма популярны и назначаются многим больным бесконтрольно, что также имело место у описываемых пациентов. На этом фоне лабораторно обнаружить дефицит цианокобаламина практически невозможно. С учетом этого факта решающим в установлении причины миелополинейропатии стало выявление повышенного уровня гомоцистеина, свидетельствующее о нарушении работы фермента метионинсинтетазы, что косвенно указывало на дефицит витамина B_{12} . Помимо исследования уровня гомоцистеина, зарубежные авторы рекомендуют определять уровень метилмалоновой кислоты, содержание которой

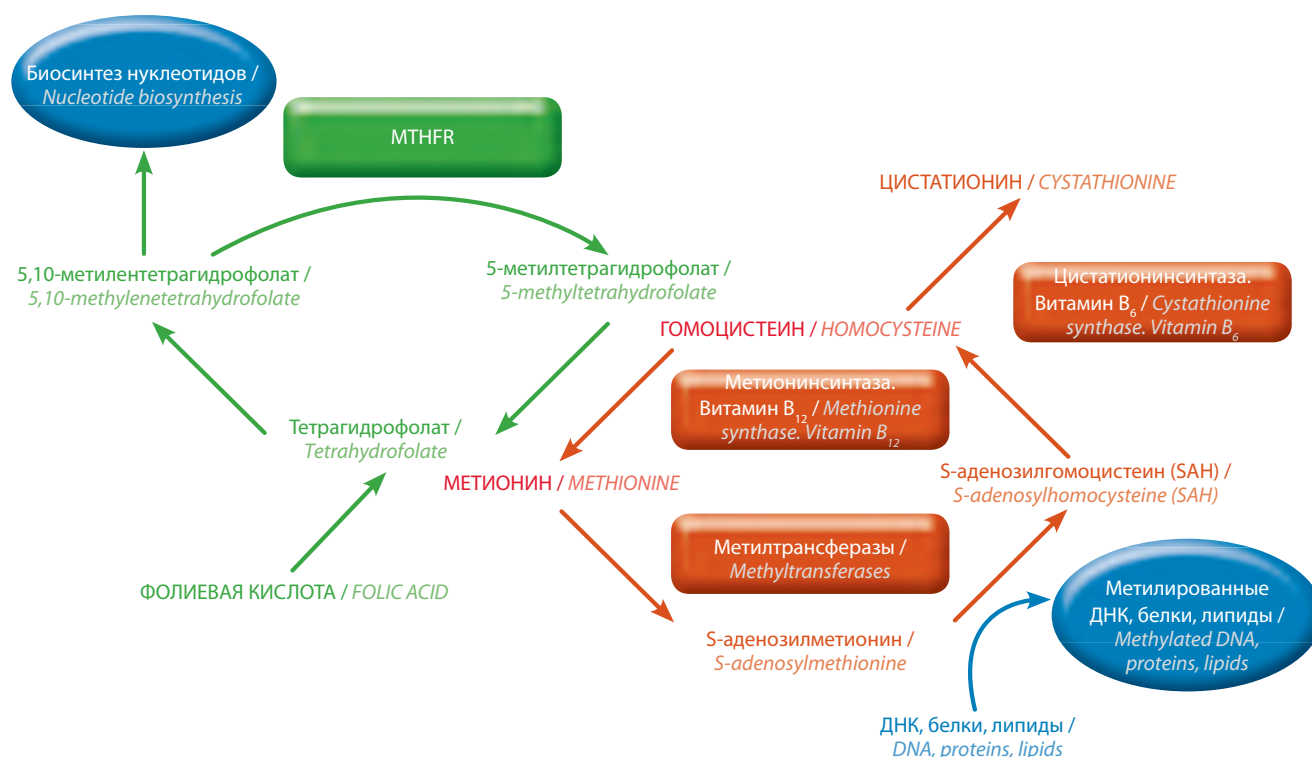


Рис. 5. Схема фолатного цикла (адаптировано из [19]). MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза

Fig. 5. Folate cycle (adapted from [19]). MTHFR — methylenetetrahydrofolate reductase

также повышается [24]. Однако в нашей стране данный тест, к сожалению, недоступен. Дополнительным подспорьем может явиться исследование уровня фолиевой кислоты, так как дефицит цианокобаламина, как правило, сочетается с дефицитом витамина B₉ [21, 25].

Дифференциальный диагноз в обоих представленных клинических случаях предполагал исключение прежде всего инфекционных (ВИЧ-ассоциированная миелопатия, нейросифилис, боррелиоз) и дизиммунных (подострый миелит, острая и хроническая дизиммунные полинейропатии, рассеянный склероз) заболеваний [26–28]. При этом ключевым в установлении причины неврологических нарушений у наших пациентов стало уточнение анамнеза, в ходе которого было отмечено четкое указание на регулярное употребление закиси азота. Доказательством важности тщательного сбора анамнеза с прицельным расспросом относительно употребления тех или иных наркотических/токсических средств, в том числе вдыхания закиси азота, является 2-й представленный клинический случай. Постановка правильного диагноза во 2-м случае затянулась на год, несмотря на четкие клинические и параклинические признаки фуникулярного миелоза. Данный случай демонстрирует прежде всего низкую осведомленность и недостаточную настороженность практикующих врачей в отношении возможных причин дефицита витамина B₁₂ у лиц молодого возраста.

Следует отметить и другие симптомы дефицита витамина B₁₂, которые легко распознать при общем

внешнем осмотре. К ним относятся акрогипергидроз, глоссит Хантера («лакированный язык»), ангулярный и афтозный стоматит, хейлит, ксеростомия, гипопигментация и витилиго у смуглых пациентов, а также гиперпигментация в местах сгибов конечностей, на подошвах и ладонях [6–8, 29, 30]. В представленных клинических случаях эти проявления в том или ином виде также присутствовали и могли насторожить врача в отношении дефицита цианокобаламина уже при внешнем первичном осмотре.

Терапия представляет собой полный отказ от употребления закиси азота, ежедневный прием витамина B₁₂ в дозе 1000 мкг внутримышечно в течение 5–7 дней (в случае острого развития заболевания) с последующим приемом этой дозы 1 раз в неделю длительно, а также реабилитационно-восстановительное лечение (балансотерапия, кинезиотерапия, чрескожная электростимуляция и др.). Дополнительно рекомендуют прием метионина и фолиевой кислоты [1–9, 31].

Целью терапии являются нормализация лабораторных параметров крови (прежде всего уровня гомоцистеина), а также постепенный регресс неврологического дефицита. Прогноз функционального восстановления зависит от исходной степени поражения нервной системы: при легких нарушениях возможно полное или практически полное восстановление, при более тяжелых — остаточный неврологический дефицит неизбежен, как представлено нами во 2-м клиническом наблюдении.

Заключение

Рост популярности употребления «веселящего газа» среди лиц молодого возраста требует повышения настороженности среди клинических неврологов в отношении его возможных побочных эффектов — развития дефицита витамина B₁₂ и связанных с ним неврологических нарушений. Важными являются пропаганда пагубности употребления закиси азота и рассеивание мифа о его безвредности. Во всех случаях подострого или хронического развития миелополинейропатий у лиц молодого возраста требуется тщательный сбор анамнеза с исключением

факта употребления закиси азота. Помимо анамнестических и типичных клинических проявлений, решающим становится исследование уровней гомоцистеина и метилмалоновой кислоты. Гематологические (мегалобластная анемия) и другие соматические признаки дефицита витамина B₁₂ не обязательны для лиц, которые злоупотребляют закисью азота. Только ранняя диагностика и начало лечения определяют терапевтический успех, снижая число инвалидизирующих последствий B₁₂-дефицитной миелополинейропатии токсического генеза среди молодого работоспособного населения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hunt A., Harrington D., Robinson S. Vitamin B₁₂ deficiency. *BMJ* 2014;349:5226. PMID: 25189324. DOI: 10.1136/bmj.g5226.
- Oh R., Brown D.L. Vitamin B₁₂ deficiency. *Am Fam Physician* 2003;67(5):979–86. PMID: 12643357.
- Shipton M.J., Thachil J. Vitamin B₁₂ deficiency — a 21st century perspective. *Clin Med (Lond)* 2015;15(2):145–50. PMID: 25824066. DOI: 10.7861/clinmedicine.15-2-145.
- Briani C., Dalla Torre C., Citton V. et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013;5(11):4521–39. PMID: 24248213. PMCID: PMC3847746. DOI: 10.3390/nu5114521.
- Duque M.A., Kresak J.L., Falchook A., Harris N.S. Nitrous oxide abuse and vitamin B12 action in a 20-year-old woman: a case report. *Lab Med* 2015;46(4):312–5. PMID: 26489675. DOI: 10.1309/LM0L9HAVXCHF1UQM.
- Somyreddy K., Kothari M. Nitrous oxide induced sub-acute combined degeneration of spinal cord: a case report. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2008;48(5):225–8. PMID: 18754532.
- Huang M.Y., Tsai W., Chang W.H. Nitrous oxide-induced polyneuropathy in a teenager. *Emerg Med J* 2009;26(3):186. PMID: 19234009. DOI: 10.1136/emj.2007.057471.
- Lin R.J., Chen H.F., Chang Y.C., Su J.J. Subacute combined degeneration caused by nitrous oxide intoxication: case reports. *Acta Neurol Taiwan* 2011;20(2):129–37. PMID: 21739392.
- Rheinboldt M., Harper D., Parrish D. et al. Nitrous oxide induced myeloneuropathy: a case report. *Emerg Radiol* 2014;21(1):85–8. PMID: 23996222. DOI: 10.1007/s10140-013-1152-6.
- Wells H. A history of the discovery of the application of nitrous oxide gas, ether and other vapors, to surgical operations. *Hartford, J. Gaylord Wells, 1847.*
- Razavi C., Saha S. Nitrous oxide in general anaesthesia. *Lancet* 2015;385(9966):416–7. PMID: 25706971. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60150-7.
- Myles P.S., Leslie K., Chan M.T. et al. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial. *Lancet* 2014;384(9952):1446–54. PMID: 25142708. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60893-X.
- Pedersen R.S., Bayat A., Steen N.P., Jacobsson M.L. Nitrous oxide provides safe and effective analgesia for minor paediatric procedures — a systematic review. *Dan Med J* 2013;60(6):4627. PMID: 23743110.
- Emmanouil D.E., Quock R.M. Advances in understanding the actions of nitrous oxide. *Anesth Prog* 2007;54(1):9–18. PMID: 17352529. PMCID: PMC1821130. DOI: 10.2344/0003-3006(2007)54[9:AIUTAO]2.0.CO;2.
- Amsterdam J., Nabben T., Brink W. Recreational nitrous oxide use: prevalence and risks. *Regul Toxicol Pharmacol* 2015;73(3):790–6. PMID: 26496821. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.10.017.
- Renard D., Dutray A., Remy A. et al. Subacute combined degeneration of the spinal cord caused by nitrous oxide anaesthesia. *Neurol Sci* 2009;30(1):75–6. PMID: 19169627. DOI: 10.1007/s10072-009-0013-2.
- Waters M.F., Kang G.A., Mazziotta J.C., DeGiorgio C.M. Nitrous oxide inhalation as a cause of cervical myelopathy. *Acta Neurol Scand* 2005;112(4):270–2. PMID: 16146499. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2005.00473.x.
- Guéant J.L., Caillerez-Fofou M., Battaglia-Hsu S. et al. Molecular and cellular effects of vitamin B12 in brain, myocardium and liver through its role as co-factor of methionine synthase. *Biochimie* 2013;95(5):1033–40. PMID: 23415654. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.01.020.
- Metz J. Cobalamin deficiency and the pathogenesis of nervous system disease. *Annu Rev Nutr* 1992;12:59–79. PMID: 1354465. DOI: 10.1146/annurev.nu.12.070192.000423.
- Scalabrino G., Peracchi M. New insights into the pathophysiology of cobalamin deficiency. *Trends Mol Med* 2006;12(6):247–54. PMID: 16690356. DOI: 10.1016/j.molmed.2006.04.008.
- Fenech M. Folate (vitamin B9) and vitamin B12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity. *Mutat Res* 2012;733(1–2):21–33. PMID: 22093367. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.11.003.
- Зырина Г.В. О неврологических проявлениях B12-дефицитной анемии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2014;8(1):17–22. [Zyrina G.V. On neurological manifestations of B12 deficiency anemia. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2014;8(1):17–22. (In Russ.)].
- Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol* 2014;120:915–26. PMID: 24365360. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00060-7.
- Waclawik A.J., Luzzio C.C., Juhasz-Pocsine K., Hamilton V. Myeloneuropathy from nitrous oxide abuse: unusually high methylmalonic acid and homocysteine levels. *WMJ* 2003;102(4):43–5. PMID: 12967021.
- Hathout L., El-Saden S. Nitrous oxide-induced B12 deficiency myelopathy: Perspectives on the clinical biochemistry of vitamin B12. *J Neurol Sci* 2011;301(1–2):1–8. PMID: 21112598. DOI: 10.1016/j.jns.2010.10.033.
- Супонева Н.А., Павлов Э.В. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий. *Врач* 2009;9:43–4. [Suponeva N.A., Pavlov E.V. Diagnostics and basic therapy of chronic polyneuropathies. *Vrach = Doctor* 2009;9:43–4. (In Russ.)].

27. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С., Павлов Э.В. Анализ причин острого вялого тетрапареза на примере московской популяции. Труды Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М., 2009. 345 с. [Suponeva N.A., Piradov M.A., Nikitin S.S., Pavlov E.V. Analysis of the causes of acute flaccid quadriplegia in Moscow population. Proceedings of the National Congress "Emergencies in neurology". Ed. by Z.A. Suslina, M.A. Piradov. Moscow, 2009. 345 p. (In Russ.)].

28. Брюхов В.В., Куликова С.Н., Кротенкова М.В. и др. Современные методы визуализации в патогенезе рассеянного склероза. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2013;7(3):47–54. [Bryukhov V.V., Kulikova S.N., Krotenkova M. V. et al. Modern methods of visualization in multiple sclerosis pathogenesis. Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2013;7(3):47–54. (In Russ.)].

29. Brescoll J., Daveluy S. A review of vitamin B12 in dermatology. Am J Clin Dermatol 2015;16(1):27–33.

PMID: 25559140.

DOI: 10.1007/s40257-014-0107-3.

30. Chiang T.T., Hung C.T., Wang W.M. et al. Recreational nitrous oxide abuse-induced vitamin B₁₂ deficiency in a patient presenting with hyperpigmentation of the skin. Case Rep Dermatol 2013;5(2):186–91. PMID: 23898268. PMCID: PMC3724136. DOI: 10.1159/000353623.

31. Stacy C.B., Di Rocco A., Gould R.J. Methionine in the treatment of nitrous-oxide-induced neuropathy and myeloneuropathy. J Neurol 1992;239(7):401–3. PMID: 1403023.

Оценка динамики площади поперечного сечения периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии по данным ультразвукового исследования на фоне внутривенной терапии иммуноглобулинами: описание клинического случая

С.С. Никитин¹, Е.С. Наумова¹, Д.С. Дружинин²

¹Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2;

²кафедра нервных болезней с курсом медицинской генетики и детской неврологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5

Контакты: Сергей Сергеевич Никитин nikitin-s@bk.ru

Введение. Мультифокальная моторная нейропатия (ММН) — хроническое дизиммунное заболевание, для терапии которого используется введение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) человека.

Цель исследования. Оценка ультразвуковых изменений периферических нервов на фоне ВВИГ у больной ММН.

Материалы и методы. В статье приведено клиническое наблюдение пациентки 42 лет с ММН, получающей ВВИГ. С помощью ультразвукового исследования была выполнена оценка площади поперечного сечения (ППС) срединного, локтевого и спинномозговых нервов плечевого сплетения с обеих сторон на фоне 5 курсов ВВИГ.

Результаты. До лечения выявлено асимметричное увеличение ППС срединного и локтевого нервов, а также спинномозговых нервов С5, С6, С7. Через 7 нед после 1-го курса ВВИГ и последующих 3 курсов с интервалами 4 нед были отмечены нормализация ППС периферических нервов и значительное уменьшение ППС спинномозговых нервов. При увеличении интервала между 4-м и 5-м курсами до 9 нед ППС нервов возросла вновь.

Выводы. Наблюдение за пациенткой с ММН, получающей ВВИГ, показало динамику положительных сонографических изменений периферических нервов. Использование ультразвукового исследования в качестве мониторинга состояния периферических нервов на фоне терапии ВВИГ требует анализа большего числа случаев у пациентов с ММН и сходными состояниями.

Ключевые слова: мультифокальная моторная нейропатия, блок проведения, ультразвуковое исследование нервов, площадь поперечного сечения, внутривенный иммуноглобулин

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-4-46-50

The sonographic dynamics of peripheral nerves cross sectional area changes in multifocal motor neuropathy treated with intravenous immunoglobulin: case report

S.S. Nikitin¹, E.S. Naumova¹, D.S. Druzhinin²

¹Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center "Practical Neurology";
Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia;

²Department of Neurological Diseases with a Course of Medical Genetics and Pediatric Neurology, Yaroslavl' State Medical University,
Ministry of Health of Russia; 25 Revolutsionnaya St., Yaroslavl' 150000, Russia

Background. Multifocal motor neuropathy (MMN) is a chronic dysimmune disease, which can be treated with intravenous human immunoglobulin (IVIg).

Objectives. To follow up the sonographic changes of peripheral nerves in a patient with MMN treated with IVIg.

Materials and methods. A 42 y.o. woman with MMN receiving IVIg is described. The cross-sectional area (CSA) of median, ulnar nerves and spinal roots was measured with high-resolution ultrasound (HRUS) after five IVIg courses.

Results. Before treatment the asymmetrical CSA increase of median, ulnar nerves and C5, C6, C7 spinal roots was found. 7 weeks after the first IVIg, next 3 IVIg courses with 4 weeks' intervals HRUS showed normalization of CSA of the peripheral nerves and significant decrease of CSA of the spinal roots; as soon as the interval between the fourth and fifth IVIg was prolonged up to 9 weeks the CSA of the peripheral nerves increased again.

Conclusion. The follow up of a MMN patient treated with IVIg confirms the positive sonographic changes of the peripheral nerves and spinal roots. The possible role of HRUS as a method for monitoring changes in the peripheral nerves due to IVIg should be discussed after a larger cohort of patients with MMN and similar diseases is investigated.

Key words: multifocal motor neuropathy, conduction block, high-resolution nerve ultrasound, cross-sectional area, intravenous immunoglobulin

Введение

Мультифокальная моторная нейропатия (ММН) — редкое иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся медленным, прогрессирующим течением с развитием двигательного дефицита, фокальных мышечных атрофий в соответствующих анатомических зонах и наличием блоков проведения по моторным волокнам периферических нервов, обнаруживаемых при электромиографическом (ЭМГ) исследовании. Диагноз ММН ставится на основании клинических критериев Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS) и обнаружения блоков проведения в двигательных нервах [1]. Введение внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) человека на сегодняшний день является основным общепризнанным методом терапии ММН. В случае наличия эффекта лечение ВВИГ рекомендовано продолжать на протяжении всей жизни больного [2]. При оценке эффекта терапии ММН, как и других дизиммунных полинейропатий, основная роль отводится клиническим признакам улучшения. Опирайтесь на результаты повторных ЭМГ-исследований для подтверждения улучшения сложно в связи с устойчивостью блоков проведения и, соответственно, наличием клинико-нейрофизиологической диссоциации [3, 4]. В последние годы при исследовании пациентов с ММН большое внимание уделяют таким методам визуализации, как магнитно-резонансная томография [5–7] и ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических нервов [8–11]. При ММН оба метода выявляют фокальное асимметричное утолщение периферических нервов и нервов плечевого сплетения с преимущественным увеличением нервных структур в проксимальных отделах.

Представлено клиническое наблюдение пациентки с ММН, получающей ВВИГ, с ультразвуковой (УЗ) оценкой изменений периферических нервов в динамике.

Клинический случай

Пациентка Д., 42 лет, считает себя больной не менее 12 лет, когда появилась неловкость в левой кисти. В течение последующих 5 лет присоединилась слабость мышц левой кисти, 2 года назад — неловкость и слабость в мышцах правой кисти. На протяжении всего времени пациентка чувствительных нарушений не отмечала.

При осмотре выявлены асимметричная слабость до 3–4 баллов по шкале MRC (Medical Research Council) и гипотрофия мышц в зоне иннервации правого срединного и левого локтевого нервов без нарушения чувствительности. Сухожильные рефлексы с рук снижены, без существенной разницы сторон, с ног — вызываются, симметричные. В остальном неврологический статус без особенностей. При анализе антител к ганглиозидам обнаружены антитела к GM1 класса M. При исследова-

нии проведения по периферическим нервам рук с обеих сторон выявлено: 1) изменения, отвечающие критериям достоверных блоков EFNS по моторным волокнам: в срединных нервах, локтевом нерве слева вне типичных мест компрессии; 2) сохранность потенциала действия нерва и проведения по чувствительным волокнам.

УЗИ периферических нервов рук, а также спинномозговых нервов плечевого сплетения проводили с 2 сторон на сканере Sonoscape S20 (Китай) в режиме серой шкалы с линейным датчиком в диапазоне частот 8–15 МГц по ранее предложенному протоколу [12]. Оценивали площадь поперечного сечения (ППС) нервов на разных уровнях [12] до и на фоне лечения ВВИГ. Полученные результаты сравнивали с собственными нормативными данными, полученными у 80 испытуемых и сопоставимыми со значениями, представленными в литературе [13, 14].

До начала терапии УЗИ периферических нервов выявило характерное для ММН асимметричное фокальное увеличение ППС периферических нервов рук и спинномозговых нервов плечевого сплетения [8, 15, 16]. В исследованных нервах также обнаружены качественные изменения, описанные ранее при поперечном и продольном сканировании [12].

Пациентке было начато лечение ВВИГ (препарат «И.Г.ВЕНА Н.И.В.», Kedrion S.p.A., Италия) в дозе 2,0 г/кг массы тела.

На протяжении 6 мес больной было проведено 5 курсов ВВИГ в следующих дозах: 1-й курс — 2,0 г/кг массы тела, 2-й — через 7 нед в дозе 2,0 г/кг массы тела, 3-й и 4-й курсы — с интервалами 4 нед в дозе 1,0 г/кг массы тела, 5-й курс — через 9 нед в дозе 1,0 г/кг массы тела. Интервалы между введениями ВВИГ определялись наличием препарата в распоряжении пациентки. Исходно и перед каждым следующим курсом терапии ВВИГ выполняли клинический осмотр, ЭМГ и УЗИ периферических нервов.

Результаты наблюдения

В задачу обсуждаемого случая не входило сопоставление результатов УЗИ и ЭМГ-данных, полученных в ходе наблюдения за пациенткой. На фоне ВВИГ был отмечен положительный эффект в виде субъективного уменьшения неловкости в руках и объективного увеличения силы мышц кисти до 4–5 баллов по шкале MRC. Анализ абсолютных значений ППС периферических и спинномозговых нервов плечевого сплетения на выбранных уровнях до и на фоне терапии ВВИГ представлен в таблице.

До лечения у больной было отмечено увеличение ППС срединного нерва на уровне плеча с обеих сторон с незначительной асимметрией показателей; увеличение ППС локтевого нерва выявлено только с правой стороны. Спинномозговые нервы были также увеличены, причем в большей степени С6 и С7 с обеих сторон, в то время как увеличение нерва С5 было незначительным и только с одной стороны.

Изменение ППС на фоне проведения курсов ВВИГ при измерении с указанными интервалами после последнего введения, мм²
 Changes in CSA in the course of IVIG measured at indicated intervals after the last infusion, mm²

Уровень измерения Measurement level	Норма (n = 80) Normal values (n = 80)	До лечения Before treatment		Интервал измерения ППС после последнего введения Intervals of CSA measurement after the last injection							
				через 7 нед 7 weeks later		через 4 нед 4 weeks later		через 4 нед 4 weeks later		через 9 нед 9 weeks later	
		справа right	слева left	справа right	слева left	справа right	слева left	справа right	слева left	справа right	слева left
Срединный нерв Median nerve											
MN1	6,7 ± 1,8	6,0	5,6	6,1	6,1	6,0	5,9	5,8	5,8	6,0	7,5
MN2	6,7 ± 1,9	7,5	6,4	6,0	6,3	7,0	6,3	7,2	5,7	7,4	6,0
MN3	7,9 ± 1,9	17,0	15,9	16,7	7,4	14,0	10,4	10,4	10,0	17,5	10,3
Локтевой нерв Ulnar nerve											
UN1	5,5 ± 1,4	3,1	6,0	3,2	5,5	3,3	6,0	3,2	6,2	3,5	6,5
UN2	6,2 ± 1,7	6,7	4,6	6,8	4,3	6,8	5,0	6,8	5,0	8,5	8,4
UN3	6,9 ± 2,1	11,0	4,3	11,0	7,2	9,0	7,0	8,3	7,0	9,6	7,4
Спинномозговые нервы плечевого сплетения Spinal roots of the brachial plexus											
C5	5,0 ± 1,6	5,6	6,6	5,0	6,0	5,0	6,7	4,6	7,0	7,5	15,0
C6	7,5 ± 2,0	8,6	13,3	14,0	13,0	10,0	10,0	5,0	10,0	10,2	15,0
C7	9,4 ± 2,6	19,5	14,0	14,5	11,2	10,7	10,8	5,8	10,7	11,0	17,0

Примечание. ППС — площадь поперечного сечения; ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины; MN1 — уровень запястья; MN2 — уровень верхней трети предплечья (круглый пронатор); MN3 — уровень средней трети плеча; UN1 — уровень запястья; UN2 — уровень верхней трети предплечья (локтевой сгибатель запястья); UN3 — уровень средней трети плеча.
 Note. CSA — cross-sectional area; IVIG — intravenous immunoglobulin; MN1 — carpal level; MN2 — level of the superior third of the forearm (pronator teres); MN3 — level of the medial third of the shoulder; UN1 — carpal level; UN2 — level of the superior third of the forearm (flexor carpi ulnaris); UN3 — level of the medial third of the shoulder.

Через 7 нед после 1-го курса терапии ВВИГ, несмотря на субъективное улучшение, во всех исходно измененных нервах наблюдалось лишь незначительное уменьшение объема нервных стволов, за исключением срединного нерва слева, в котором отмечена нормализация ППС.

Последующее введение ВВИГ (2–4-й курсы) привело к уменьшению ППС всех исходно увеличенных нервов, однако степень положительных изменений была различной. К 4-му курсу терапии степень изменений была максимальной во всех нервах. Так, отмечена нормализация ППС локтевого нерва справа на уровне плеча; ППС срединного нерва также уменьшилась с 2 сторон, но не достигла формальной нормы (приблизилась к верхней границе). Уменьшение параметров спинномозговых нервов также выявлено с 2 сторон, при этом справа ППС нервов C5, C6 и C7 с обеих сторон стала нормальной, в то время как слева C5 и C6 оставались по-прежнему больше нормы. Последнее введение ВВИГ в данном наблюдении (5-й курс) проведено с вынужденно большим интервалом — 9 нед, что отразилось на результатах УЗИ периферических

нервов. Изменения касались в основном срединного и локтевого нервов справа, а также спинномозговых нервов плечевого сплетения с обеих сторон, у которых ППС была увеличена более чем в 2 раза.

Обсуждение

Влияние патогенетической терапии (кортикостероидами и ВВИГ) на изменение ППС периферических нервов при оценке с использованием УЗИ описано при различных дизиммунных нейропатиях — хронической воспалительной демиелинизирующей нейропатии (ХВДП) [17, 18], мультифокальной приобретенной демиелинизирующей сенсорной и моторной нейропатии (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy, MADSAM) [19–21]. В отличие от исследований при ХВДП с относительно большим числом проспективных [17] и ретроспективных [18] случаев, оценка эффективности терапии с помощью УЗИ у пациентов с MADSAM в упомянутых работах основана на описании единичных случаев. Наблюдений динамики ППС на фоне ВВИГ с помощью УЗИ у пациентов с ММН в литературе не представлено. Это связано

со значительно более редкой встречаемостью данной патологии в сравнении с ХВДП [2, 17, 22], что делает актуальным каждый случай попытки объективной оценки состояния нервов у больного ММН на фоне ВВИГ.

В работе Е. Scheidl и соавт. обсуждается наблюдение за 2 пациентами с диагнозом MADSAM [19]. В 1-м случае рассмотрены результаты УЗИ локтевого, лучевого и малоберцового нервов у больного через 2 года после проведения последовательного лечения глюкокортикоидами с хорошим эффектом, курса плазмафереза после присоединения поражения лучевого нерва и, в связи с неэффективностью плазмафереза, назначения повторных курсов ВВИГ в адекватных дозах. При этом авторы не предоставляют исходных данных УЗИ до использования того или иного вида лечения, включая иммуноглобулины. Во 2-м случае представлены результаты УЗИ периферических нервов только на этапе установления диагноза без дальнейшей оценки изменений, поскольку терапия не проводилась. В обоих наблюдениях авторы констатировали факт устойчивости фокального увеличения ППС и нарушения эхогенности периферических нервов безотносительно к динамике выявленных изменений на фоне лечения; спинномозговые нервы плечевого сплетения в указанных описаниях исследованы не были.

В опубликованном недавно 3-м случае MADSAM исходные фокальные увеличения ППС по данным УЗИ приведены только для нервов конечностей до лечения и через 6 мес после 2 эффективных курсов ВВИГ по 2,0 г/кг массы тела (без указания интервала введения) [21]. Показано уменьшение ППС исходно увеличенных нервов до нормальных значений.

В описанном нами наблюдении УЗ-изменения нервов конечностей исследованы более полно, представлены результаты УЗИ спинномозговых нервов плечевого сплетения, что важно в оценке пациентов с ММН и MADSAM, так как большинство исследователей не только указывают на вовлечение плечевого

сплетения, но и используют этот факт в дифференциальной диагностике с другими вариантами неврологических нарушений [5, 23–25]. Это определяет возрастающий интерес к результатам магнитно-резонансных исследований плечевого сплетения при обсуждаемой патологии [23, 26].

Наблюдение за пациенткой Д. продолжалось в течение 6 мес с указанием интервалов введения ВВИГ, что позволило показать относительную устойчивость достигнутых положительных результатов терапии для нервов рук, а также спинномозговых нервов. Положительные изменения в плечевом сплетении были выражены в меньшей степени и не достигали нормальных значений. Кроме того, субъективное функциональное улучшение, которое пациентка оценивала как практически нормальное состояние, по-прежнему сопровождалось асимметричными изменениями ППС периферических нервов. Отсутствие корреляций между клиническим улучшением, данными ЭМГ и УЗ-изменениями периферических нервов у пациентов с ММН [4], а также ухудшение УЗ-показателей при вынужденном перерыве в лечении в наблюдаемом случае еще раз свидетельствуют о том, что ММН является текущим хроническим заболеванием, реагирующим на терапию ВВИГ.

Заключение

Представленное наблюдение в совокупности с немногочисленными данными литературы показывает, что УЗИ периферических нервов у пациентов с ММН, как и при других дизиммунных нейропатиях, может быть использовано в качестве способа наблюдения за ответом на патогенетическую терапию. Для анализа реакции нервов конечностей и спинномозговых нервов на введение ВВИГ требуются дальнейшие проспективные исследования на больших когортах пациентов и объединение усилий научных коллективов основных зарубежных и отечественных центров по изучению дизиммунных нейропатий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, равном участии в проведении исследования, обработке материала и написании статьи.

Работа была выполнена при некоммерческой поддержке НОЧУ ДПО «Учебный центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию». Препарат «И.Г. ВЕНА Н.И.В.» был предоставлен благотворительным фондом помощи пациентам с нервно-мышечными болезнями «НМБ» (Москва).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. J Peripher Nerv Syst 2010;15(4):295–301. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00290.x. PMID: 21199100.
2. Lawson V.H., Arnold W.D. Multifocal motor neuropathy: a review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. Neuropsychiatr Dis Treat 2014;10:567–76. DOI: 10.2147/NDT.S39592. PMID: 24741315.
3. Kerasnoudis A. Correlation of sonographic and electrophysiological findings in a patient with multifocal motor neuropathy. J Neuroimaging 2014;24(3):305–7.

- DOI: 10.1111/j.1552-6569.2012.00757.x. PMID: 23253207.
4. Kerasnoudis A., Pitarokoili K., Behrendt V. et al. Multifocal motor neuropathy: correlation of nerve ultrasound, electrophysiological, and clinical findings. *J Peripher Nerv Syst* 2014;19(2):165–74. DOI: 10.1111/jns5.12067. PMID: 24862982.
 5. van Es H.W., Van den Berg L.H., Franssen H. et al. Magnetic resonance imaging of the brachial plexus in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 1997;48(5):1218–24. PMID: 9153446.
 6. Basta I., Nikolić A., Apostolski S. et al. Diagnostic value of combined magnetic resonance imaging examination of brachial plexus and electrophysiological studies in multifocal motor neuropathy. *Vojnosanit Pregl* 2014;71(8):723–9. PMID: 25181830.
 7. Jongbloed B.A., Haakma W., Goedee H.S. et al. Comparative study of peripheral nerve MRI and ultrasound in multifocal motor neuropathy and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2016;54(6):1133–5. DOI: 10.1002/mus.25391. PMID: 27571543.
 8. Beekman R., van den Berg L.H., Franssen H. et al. Ultrasonography shows extensive nerve enlargements in multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2005;26;65(2):305–7. DOI: 10.1212/01.wnl.0000169179.67764.30. PMID: 16043806.
 9. Goedee H.S., Brekelmans G.J., van Asseldonk J.T. et al. High resolution sonography in the evaluation of the peripheral nervous system in polyneuropathy: a review of the literature. *Eur J Neurol* 2013;20(10):1342–51. DOI: 10.1111/ene.12182. PMID: 23701599.
 10. Imamura K., Tajiri Y., Kowa H. et al. Peripheral nerve hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy detected by ultrasonography. *Intern Med* 2009;48:581–2.
 11. Grimm A., Décard B.F., Athanasopoulou I. et al. Nerve ultrasound for differentiation between amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy. *J Neurol* 2015;262(4):870–80. DOI: 10.1007/s00415-015-7648-0. PMID: 25626722.
 12. Дружинин Д.С., Наумова Е.С., Никитин С.С. Ультразвуковая визуализация периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(1):63–7. [Druzhinin D.S., Naumova E.S., Nikitin S.S. Nerve sonography in multifocal motor neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;6(1):63–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-63-73.
 13. Cartwright M.S., Mayans D.R., Gillson N.A. et al. Nerve cross – sectional area in extremes of age. *Muscle Nerve* 2013;47(6):890–3. DOI: 10.1002/mus.23718. PMID: 23670837.
 14. Boehm J., Scheidl E., Berczki D. et al. High-resolution ultrasonography of peripheral nerves: measurements on 14 nerve segments in 56 healthy subjects and reliability assessments. *Ultraschall Med* 2014;35(5):459–67. DOI: 10.1055/s-0033-1356385. PMID: 24764211.
 15. Merola A., Rosso M., Romagnolo A. et al. Peripheral nerve ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and multifocal motor neuropathy: correlations with clinical and neurophysiological data. *Neurol Res Int* 2016;2016:9478593. DOI: 10.1155/2016/9478593. PMID: 27313890.
 16. Zaidman C.M., Harms M.B., Pestronk A. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. *J Neurol* 2013;260(12):3115–21. DOI: 10.1007/s00415-013-7123-8. PMID: 24101129.
 17. Kerasnoudis A., Pitarokoili K., Gold R., Yoon M.S. Nerve ultrasound and electrophysiology for therapy monitoring in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimaging* 2015;25(6):931–39. DOI: 10.1111/jon.12279. PMID: 26242571.
 18. Zaidman C.M., Al-Lozi M., Pestronk A. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve* 2009;40(6):960–6. DOI: 10.1002/mus.21431. PMID: 19697380.
 19. Scheidl E., Böhm J., Simo M. et al. Ultrasonography of MADSAM neuropathy: focal nerve enlargements at sites of existing and resolved conduction blocks. *Neuromuscular Disord* 2012;22(7):627–31. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.03.005. PMID: 22513319.
 20. Smith E.C., Hobson-Webb L.D., Massey E. Nerve ultrasound in motor conduction block: Pre- and post-treatment findings. *Clin Neurophysiol* 2009;120:e120. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.10.065c.
 21. Tanaka K., Ota N., Harada Y. et al. Normalization of sonographical multifocal nerve enlargements in a MADSAM patient following a good clinical response to intravenous immunoglobulin. *Neuromuscul Disord* 2016;26(9):619–23. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.06.008. PMID: 27460345.
 22. Chiò A., Cocito D., Bottacchi E. et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(12):1349–53. DOI: 10.1136/jnnp.2007.114868. PMID: 17494979.
 23. Echaniz-Laguna A., Dietemann J.L. Neurological picture. Seeing the blocks: MRI of the brachial plexus in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(7). DOI: 10.1136/jnnp.2010.239210. PMID: 21429903.
 24. Léger J.M., Guimarães-Costa R., Ferfaglia R. The pathogenesis of multifocal motor neuropathy and an update on current management options. *Ther Adv Neurol Disord* 2015;8(3):109–22. DOI: 10.1177/1756285615575269. PMID: 25941538.
 25. Perić S., Lavrnić S., Basta I. et al. Significance of magnetic resonance imaging in differential diagnosis of nontraumatic brachial plexopathy. *Vojnosanit Pregl* 2011;68(4):327–31. PMID: 21627017.
 26. Loewenbrück K.F., Liesenberg J., Dittrich M. et al. Nerve ultrasound in the differentiation of multifocal motor neuropathy (MMN) and amyotrophic lateral sclerosis with predominant lower motor neuron disease (ALS/LMND). *J Neurol* 2016;263(1):35–44. DOI: 10.1007/s00415-015-7927-9. PMID: 26477025.

Рекомендации Экспертного совета по электромиографии

Уважаемые коллеги!

Предлагаем вашему вниманию пример Направления на ЭНМГ-обследование, разработанный Экспертным советом Общества специалистов по нервно-мышечным болезням. Предложенное Направление является предварительным вариантом, который рассматривается в качестве возможного для использования в лечебных учреждениях. Основная

цель — повысить качество и результативность нейрофизиологического обследования пациентов с патологией периферического нейромоторного аппарата. Будем признательны получить от вас любые замечания и комментарии, основанные на опыте вашей работы. По результатам ваших отзывов в Направление будут внесены соответствующие правки в целях оптимизации клинико-диагностической работы.

Направление на ЭНМГ-обследование

ФИО пациента _____ Возраст _____

ФИО врача _____

Направившее учреждение _____

- Цель обследования _____
- Предполагаемый диагноз _____
- Дополнения/замечания _____

Протокол	Выбрать один из протоколов
Боковой амиотрофический склероз/Спинальная амиотрофия	
Синдром Гийена–Барре	
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	
Мультифокальная моторная нейропатия	
Наследственная моторно-сенсорная нейропатия	
Полинейропатия (диабетическая, V_{12} -дефицитная, иная)	
Миопатия/полимиозит/миотония	
Синдром карпального канала	
Нейропатия локтевого нерва (указать предполагаемый уровень компрессии)	
Нейропатия малоберцового нерва	
Мононейропатия иная (указать нерв и уровень)	
Миастения/синдром Ламберта–Итона	
Корешковое поражение на поясничном уровне	
Корешковое поражение на шейном уровне	
Миотония	
Патология, не указанная в перечне	

Комментарии: _____

Дата _____

Подпись врача _____

История описания «синдрома радикулоневрита»

В 2016 г. неврологи всего мира отмечают 100 лет с момента описания «синдрома радикулоневрита», известного сегодня как синдром Гийена—Барре (СГБ). В истории медицины СГБ останется примером «клинического расследования», позволившего сначала выделить в рамках, казалось бы, схожих симптомокомплексов отдельную, строго очерченную нозологию, а позднее внутри нее доказать существование нескольких подтипов. Изучение СГБ — пример поразительно приключения медицинской мысли, в результате которого сегодня понятие СГБ объединяет состояния с общим патофизиологическим механизмом, но различными патоморфологическими изменениями и клинической картиной.

В 1916 г. Georges Charles Guillain (1876—1961), Jean-Alexandre Barré (1880—1967) и André Strohl (1887—1977) опубликовали описание остро развившегося радикулоневрита у 2 солдат французской армии [1]. Клиническая картина характеризовалась преимущественно двигательными нарушениями, выпадением сухожильных рефлексов и сохранными кожными рефлексами, парестезиями и умеренными расстройствами чувствительности, болями при пальпации мышц, повышением электрической возбудимости нервов и мышц и выраженной белково-клеточной диссоциацией в анализе спинномозговой жидкости (СМЖ). Именно последнее обстоятельство позволило авторам заподозрить первично невритический и корешковый уровни поражения. Несмотря на отсутствие в анамнезе пациентов перенесенных накануне или ранее инфекционных болезней, включая сифилис, фарингит, а также пищевого отравления и злоупотребления алкоголем, авторы предположили инфекционную или токсическую природу описанного состояния. Заболевание имело своеобразное течение с последующим самостоятельным восстановлением утраченных моторных и сенсорных функций. Опубликованное клиническое наблюдение явилось толчком для целого ряда исследований в разных об-

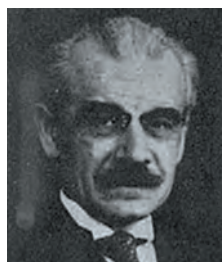
ластях медицины и биологии, активно продолжающихся по сей день.

Описания похожего симптомокомплекса публиковались врачами в разных странах и до 1916 г.: Theophilus Lobb (1678—1763), James Wardrop (1782—1869), Auguste Francois Chomel (1788—1858), Robert Graves (1796—1853), Charles-Prosper Ollivier d'Angers (1796—1845), Louis Dumenil (1823—1890), William Barnett Warrington (1869—1919) и др. [2]. Одной из самых известных работ, наиболее соответствующей современному пониманию СГБ и предшествующей классической статье 1916 г., является публикация «Острый восходящий паралич» (1859 г.) французского невролога Jean Baptiste Octave Landry [3]. На примере 10 пациентов автор описывает типичные признаки острой восходящей полинейропатии с вовлечением двигательных и чувствительных нервов, риском летальных дыхательных расстройств, но по большей части с благоприятным прогнозом, самостоятельным восстановлением, и указывает на первично невритический уровень поражения. Однако в 1859 г. не было возможности провести исследование СМЖ, что существенно ограничило рассуждения J.-B. Landry о возможном патогенезе состояния. Методы забора и исследования пунктата СМЖ были предложены лишь в 1891 г. немецким терапевтом и хирургом Н. Quinke (1842—1922) [4].

Говорить о том, что все ранние описания патогенетически соответствовали современному пониманию СГБ, не представляется возможным, но то, что заболевание, известное сегодня как СГБ, было знакомо клиницистам и до 1916 г., сомнений не вызывает. Условная дата «дня рождения» СГБ является, скорее, отправной точкой в систематическом исследовании данного заболевания и его выделении в отдельную нозологическую форму. Отдавая должное перечисленным выше специалистам, медицинское сообщество вручило пальму первенства именно авторам статьи 1916 г., признав данное описание классическим в рамках обсуждаемой нозологии. Заслуга G.C. Guillain,



Georges Charles Guillain (1876—1961)



Jean-Alexandre Barré (1880—1967)



André Strohl (1887—1977)

SUR UN SYNDROME DE RADICULO-NÉVRITE AVEC HYPERALBUMINOSE DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN SANS RÉACTION CELLULAIRE. REMARQUES SUR LES CARACTÈRES CLINIQUES ET GRAPHIQUES DES RÉFLEXES TENDINEUX,
par MM. GEORGES GUILLAIN, J.-A. BARRÉ et A. STROHL.

Заголовок публикации от 13 октября 1916 г. в издании “Bulletins et mémoires de la Société des Médecins des Hôpitaux de Paris” [1]

J.-A. Barré и A. Strohl состоит в том, что в статье детально описан фенотип болезни, приведены данные анализа СМЖ, а также предположен возможный генез данного состояния. В публикации 1927 г. Н. Draganesco и J. Claudian впервые используют термин «синдром Гийена–Барре», который прочно вошел в обиход клиницистов и исследователей [5]. Обращает на себя внимание, что из 3 авторов статьи 1916 г. в эпониме остались лишь G.C. Guillain и J.-A. Barré. Возможно, это связано с тем, что A. Strohl, выполнив инструментальное обследование, не участвовал в последующих исследованиях. Его дальнейшая профессиональная

судьба сложилась удачно, и он достиг высокого положения в области физиотерапии и реабилитации.

G.C. Guillain и J.-A. Barré пытались жестко придерживаться установленных диагностических критериев описанного ими заболевания и категорически отрицали возможность существования клинико-лабораторных вариантов «их синдрома», в том числе форм с неблагоприятным течением/летальным исходом и умеренным плеоцитозом, а также случаи, относящиеся к параличу Ландри. Однако влиять на научно-исследовательский процесс познания они уже были не в силах: результаты нейрофизиологических исследований, иммунологические и биохимические анализы СМЖ, а также экспериментальные работы последующих лет подтвердили, что СГБ объединяет фенотипически и параклинически гетерогенные, иммуноопосредованные демиелинизирующие и аксональные формы полинейропатии с лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией эндоневрия и отложением иммуноглобулина класса М и компонента [6]. История изучения СГБ продолжается!

С.С. Никитин, М.О. Ковальчук

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Guillain G., Barré J.A., Strohl A. Sur un syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. Bulletins et mémoires de la Société des Médecins des Hôpitaux de Paris 1916;40:1462–70.
2. GBS100: Celebrating a century of progress in Guillain–Barré syndrome. Ed by

- H.J. Willison, J.A. Goodfellow. Peripheral Nerve Society, 2016.
3. Landry J.B.O. Note sur la paralysie ascendante aigue. Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie 1859;6:472–4, 486–8.
4. Quinke H., Die Lumbalpunktion des, Hydrocephalus. Berl Klin Wochenschr 1891;28:929–32.
5. Draganesco H., Claudian J. Sur un cas de radiculonévrite curable (syndrome

- de Guillain–Barré) apparue au cours d’une ostéomyélite du bras. Rev Neurol (Paris) 1927;2: 517–21.
6. Uncini A. Guillain–Barré syndrome: What have we learnt during one century? A personal historical perspective. Rev Neurol (Paris) 2016;172(10):632–44. DOI: 10.1016/j.neurol.2016.08.006. PMID: 27659900.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Нервно-мышечные болезни» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. Общие правила

- Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным разрешением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- Название статьи.
- Инициалы и фамилии всех авторов.
- Ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов.
- Полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа.
- Адрес учреждения с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - Фамилия, имя, отчество полностью.
 - Занимаемая должность.
 - Ученая степень, ученое звание.
 - Персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>).
 - Персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp).
 - Контактный телефон.
 - Рабочий адрес с указанием индекса.
 - Адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в формате doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, размер 14, междустрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на литературные источники и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- Введение.
- Цели.
- Материалы и методы.
- Результаты.
- Обсуждение.
- Заключение (выводы).
- Конфликт интересов.
- При наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.).
- Благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративным материалом являются фотографии, рисунки, схемы, графики, диаграммы, таблицы.

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы представляются в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0 или Office Excel.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, нервно-мышечные болезни (НМБ)).

9. Список литературы

На следующей странице после текста статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Литература приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по мере цитирования в тексте статьи, но не в алфавитном порядке. Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать один обзор, где они упомянуты.

Ссылки на тезисы возможны исключительно на зарубежные издания, опубликованные на английском языке.

Ссылки на авторефераты диссертаций, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из Internet, не допускаются.

Ссылки на литературные источники должны быть оформлены следующим образом.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском тексте).

Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

10. Конфликт интересов

В конце статьи необходимо указать наличие конфликта интересов для всех авторов. В случае отсутствия конфликта интересов в конце статьи следует констатировать следующее: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов» / «Authors declare no conflict of interest».

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях, см. информацию на сайте.

Материалы для публикации принимаются по адресу info@neuromuscular.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в НМБ».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.