

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Особенности состояния мягких тканей на вершине деформации у больных кифосколиозом на фоне нейрофиброматоза 1-го типа

Анализ первичной диагностики наследственных моторно-сенсорных нейропатий в Республике Башкортостан

Семейная амилоидная полинейропатия TTR Cys 114 у монозиготных братьев-близнецов

Влияние клинических проявлений мигрени, депрессии и нарушения сна на качество жизни пациентов с хронической мигренью

NEUR MUSCULAR

ТОМ 7 2 0 1 7

Издание Региональной общественной организации «ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ»

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
ОРГАНИЗАЦИЯ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ
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 .

1
ТОМ 7
'17

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 О.В. Гончарук
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 № ФС77-44264 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.
2017. Том 7. № 1. 1–64

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии
ООО «Тверской Печатный Двор»

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

Артемченко Ада Равильевна, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ФГАОУ 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 ФГАНУ «Национальный научно-практический 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 ФГАОУ 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)

Казakov 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)

Уртизберea 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 of the Regional Public Organization "ASSOCIATION OF NEUROMUSCULAR DISORDERS SPECIALISTS"

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

1 Vol. 7
'17

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 **O.V. Goncharuk**
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.
2017. Volume 7. No 1. 1-64

© PH "ABV-Press", 2017

Pressa Rossii catalogue index:
90986

Printed at the Tverskoy Pechatny Dvor

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, National Scientific Practical 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 Vlodayets

Роль количественной магнитно-резонансной томографии и спектроскопии скелетных мышц в оценке результатов клинических исследований (часть II) 11

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е. Н. Щурова, Е. Н. Горбач, Г. Н. Филимонова, С. О. Рябых, Е. Н. Очирова

Особенности состояния мягких тканей на вершине деформации у больных кифосколиозом на фоне нейрофиброматоза 1-го типа 30

Е. В. Сайфуллина, Р. В. Магжанов, И. М. Хидиятова, Э. К. Хуснутдинова

Анализ первичной диагностики наследственных моторно-сенсорных нейропатий в Республике Башкортостан 37

К. В. Татарина, А. Р. Артеменко

Влияние клинических проявлений мигрени, депрессии и нарушения сна на качество жизни пациентов с хронической мигренью 43

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

М. О. Ковальчук, И. А. Строков

Семейная амилоидная полинейропатия TTR Cys 114 у монозиготных братьев-близнецов (клинический случай) 54

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

Л. М. Борискина

Научно-практическая конференция с международным участием «Аутоиммунные поражения периферических нервов и мышц» 62

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 64

Contents

LECTURES AND REVIEWS

*Pierre G. Carlier, Benjamin Marty, Olivier Scheidegger, Paulo Loureiro de Sousa,
Pierre-Yves Baudin, Eduard Snezhko, Dmitry Vlodayets*

Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy as an outcome measure for clinical trials (part II) 11

ORIGINAL REPORTS

E.N. Shchurova, E.N. Gorbach, G.N. Filimonova, S.O. Ryabykh, E.N. Ochirova

Characteristics of soft tissues at the apex of the deformity in patients with kyphoscoliosis with underlying type 1 neurofibromatosis 30

E.V. Saifullina, R.V. Magzhanov, I.M. Khidiyatova, E.K. Khusnutdinova

Analysis of primary diagnostics of hereditary motor and sensory neuropathies in the Republic of Bashkortostan. 37

K.V. Tatarinova, A.R. Artemenko

Quality of life in patients with chronic migraine: relation to migraine severity, depression and sleep disturbances 43

CLINICAL CASE

M.O. Kovalchuk, I.A. Strokov

Familial amyloid polyneuropathy TTR Cys 114 in monozygotic twin brothers (clinical case) 54

CONGRESSES, CONFERENCES, SYMPOSIA

L.M. Boriskina

Applied research conference with international participation “Autoimmune disorders affecting peripheral nerves and muscles” 62

INFORMATION FOR AUTHORS 64

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

Pierre G. Carlier¹⁻³, Benjamin Marty^{1,2}, Olivier Scheidegger^{1,4}, Paulo Loureiro de Sousa⁵, Pierre-Yves Baudin⁶, Eduard Snezhko³, Dmitry Vlodayets⁷

¹Institute of Myology, Pitie-Salpetriere 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. Pirogov Russian National Medical Research University, Clinical Research Institute of Pediatrics; Russian Federation, Moscow

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

Активность болезни

Более 2 десятилетий назад в исследованиях на моделях мышечной дистрофии было показано, что ткань скелетных мышц имеет повышенный сигнал T2 [1, 2]. Аналогичные результаты получены и на моделях более крупных животных — собаках породы золотистый ретривер с мышечной дистрофией [3–5]. Интересно, что сигнал T2 от мышц нормализовывался, когда генная терапия оказывалась успешной [6–8].

Исследования последних лет подтвердили и расширили наши знания об изменении мышечного сигнала T2 у животных моделей с мышечной дистрофией. Временные изменения сигнала T2 от мышц были точно определены у mdx-мышей (животная модель прогрессирующей мышечной дистрофии (ПМД) Дюшенна). Наибольшие изменения были выявлены в возрасте 4–8 мес, затем наблюдалось постепенное уменьшение изменений [9–11]. Аномалии сигнала T2 были описаны и на других моделях дистрофии [12, 13] с разным характером внутримышечного распределения жира при мутациях в гене *LARGE* и у mdx-мышей. Особая чувствительность дистрофичных мышц к эксцентрическим упражнениям была показана посредством более высокого сигнала T2 у mdx-мышей, которых заставляли много бегать [14].

При оценке ответа mdx-мышей на экспрессию гена микродистрофина картирование T2 продемонстрировало более высокую дискриминационную способность по сравнению с соотношением передача намаг-

ниченности/диффузионно-тензорное изображение [15]. Успешный скиппинг U7-экзонов у золотистых ретриверов с мышечной дистрофией ассоциировался со снижением сигнала T2 от леченых конечностей [16]. Терапия лозартаном нормализовала сигнал T2 от мышц у мышечной дистрофии, больных врожденной мышечной дистрофией с дефицитом ламинина альфа 2 [13].

Сигнал T2 или время релаксации спин-эхо воды в мышцах может использоваться как индикатор активности болезни в скелетных мышцах. Активность болезни — достаточно расплывчатое понятие, предполагающее, что изменение сигнала T2 — результат неспецифических процессов, в основе которых лежат такие механизмы, как воспаление, некроз, дистрофия мышц, острая денервация, а также любые обстоятельства, приводящие к внеклеточному или внутриклеточному отеку, или их комбинации. Этот факт неоднократно был продемонстрирован у животных и у человека [17–20]. Физические упражнения умеренной или высокой интенсивности приводят к увеличению сигнала T2 от мышц в результате накопления воды в миоцитах. Процесс является временным и проходит в течение нескольких часов в отличие от патологического увеличения сигнала T2. Это может исказить результаты, если обследовать пациентов непосредственно или через короткий промежуток времени после тренировки, в связи с чем мы рекомендуем выполнять визуализацию до проведения оценки моторной функции, особенно у пациентов со слабостью мышц.

* 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.

Часть I см.: Нервно-мышечные болезни 2016;6(4):10–20.

Как уже говорилось выше, в основном животные модели с миопатиями не развивают дегенеративных жировых изменений, которые инфильтрируют их мускулатуру, и глобальное увеличение сигнала T2 от мышцы, определяемого по моноэкспоненциальному приближению, допускаемому для затухания магнитно-резонансного (MP) сигнала, будет однозначно указывать на увеличение сигнала T2 от воды в миоцитах. Однако в организме человека жировая замена миоцитов является следствием хронических нервно-мышечных болезней. Так как жировая ткань имеет более длинный сигнал в T2 по сравнению с сигналом от миоцитов, несколько процентов содержания внутримышечного жира будут поднимать показатели моноэкспоненциального сигнала T2 до значений, сравнимых с теми, которые получаются при исследовании воспаленной или поврежденной мышечной ткани.

В многочисленных исследованиях по измерению моноэкспоненциального T2-сигнала от жировой ткани, инфильтрирующей мышцы, обнаружено, что показатели увеличиваются с возрастом в мышцах у мальчиков с ПМД Дюшенна [21–26]. Другие исследователи, напротив, отмечали снижение сигнала T2 от мышц у пациентов с ПМД Дюшенна с течением времени, так же, как это наблюдалось на животных моделях [22, 27]. Выявленные противоречия могут запутать читателя. В первом случае был определен общий сигнал T2, и увеличение его отражает прогрессирование жировых дегенеративных изменений. Эти данные совпадают с результатами, полученными в режиме Dixon, и сильно коррелируют друг с другом [28]. Во 2-м случае сигнал T2 от воды в мышцах был измерен специфическим образом, и прогрессирующее его снижение может быть связано с ростом, так как может наблюдаться у здоровых субъектов, по крайней мере у собак [3]. Снижение сигнала T2 может быть также связано с истощением мышцы при постоянных воспалении и регенерации.

Для внесения ясности постараемся четко обозначить следующее: изменения общего сигнала T2 от мышц отражают главным образом жировые дегенеративные изменения, сигнал T2 от воды в мышцах оценивает вовлечение самой мышечной ткани в патологические процессы [29]. По мнению авторов, стоит отказаться от измерения общего сигнала T2 от мышц с жировой инфильтрацией, но более детально анализировать сигнал T2 от мышечной ткани (о новых возможностях см. ниже).

Сигнал T2 от воды в мышцах в качестве индикатора активности болезни используется не только в исследованиях людей, но является актуальным и при изучении моделей животных. Сигнал T2 от воды ненормально повышен в мышцах мальчиков с ПМД Дюшенна [21, 22, 27], но имеет нормальные показатели у больных с ПМД Беккера [30]. У пациентов с поздним началом болезни Помпе было выявлено умеренное повышение сигнала T2 от воды приблизительно в 1/3 исследован-

ных мышц [31]. При воспалительных миопатиях, как правило, сигнал T2 от мышц увеличивается [32–34]. При диагностической визуализации это обычно обнаруживают с использованием T2-ВИ-последовательностей подавления жировой ткани (STIR) [35, 36]. У пациентов с лице-плече-лопаточной мышечной дистрофией в некоторых мышцах определяются STIR-положительные изменения, а в биоптатах мышц имеются признаки воспаления [37]. Тем не менее при подобном качественном подходе идет поиск визуальных различий между измененными и здоровыми мышцами в целом или их областями. Если все мышцы в области исследования воспалены, такие результаты, скорее всего, следует считать ложноотрицательными. Данная ситуация происходит у пациентов с ювенильным дерматомиозитом [38]. По этой причине, даже если это до сих пор не принято широко медицинским сообществом, мы систематически используем количественное картирование сигнала T2 от воды для оценки воспалительных миопатий, особенно для оценки ответа на терапию (см. таблицу, рис. 2).

Основные особенности общего T2 и T2-сигнала от воды

Характеристика	Сигнал T2 от мышц	
	общий	от воды
Химическое происхождение	Вода и жир	Только вода
Чувствительность	К медленным, долгосрочным изменениям	К быстрым, кратковременным изменениям
Свидетельствует	В основном о хронических дегенеративных жировых изменениях	Об активности болезни
Методы и режимы	Предпочтительнее использование режима Dixon	Требует оптимизированных последовательностей или постпроцессинговой обработки

Примечание. Представленные данные объясняют противоречия между выявлением воспаления и мониторингом жировой инфильтрации посредством измерений сигнала T2.

Помимо отсутствия специфических изменений сигнала T2 от воды в мышцах, остаются неопределенности в отношении точной временной связи между патологическими изменениями и изменениями сигнала T2. Неясно, есть ли временная задержка и как долго она может быть. Существуют расхождения между сигналом T2 от мышц и клиническим состоянием некоторых пациентов с воспалительными миопатиями. Не обнаружено нормального колебания сигнала T2 при динамическом обследовании пациентов с мышечной дистрофией.

Интересно, что повышение сигнала T2 от воды в мышцах можно обнаружить при некоторых врожденных

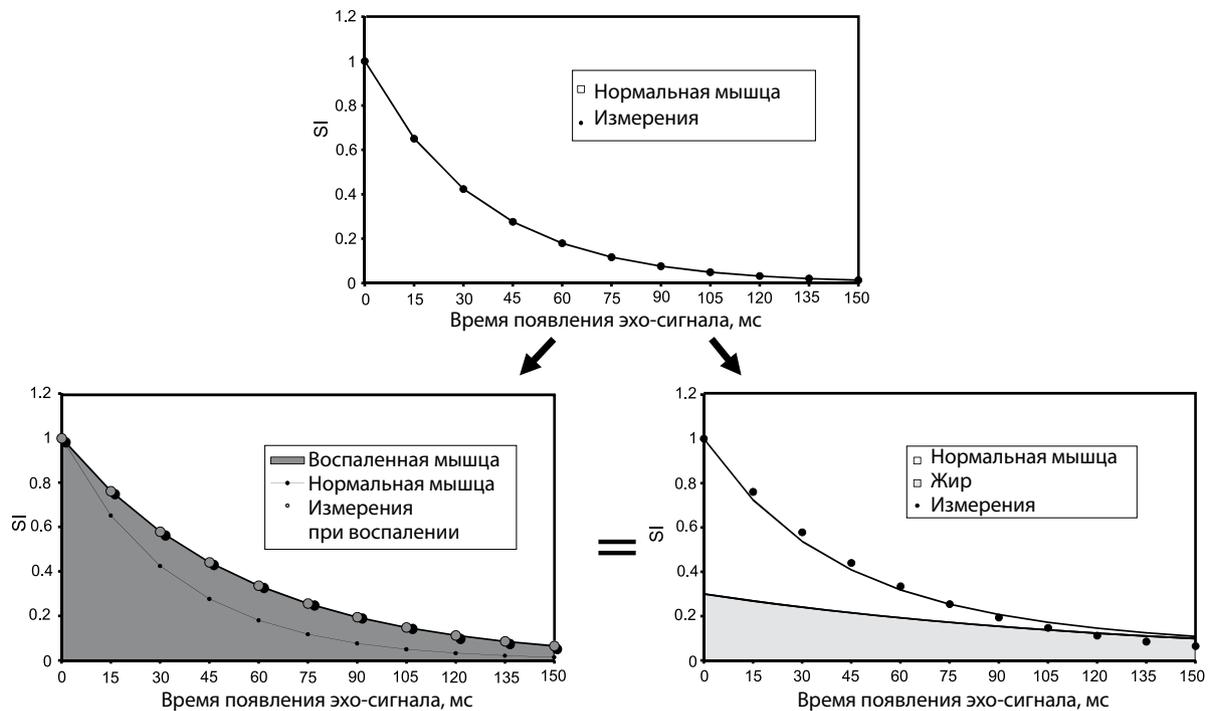


Рис. 2. Неспособность моноэкспоненциального приближения разделения сигнала T2 от мышц для выявления различий между воспалительными и жировыми дегенеративными изменениями. Оба процесса приведут к увеличению общего сигнала T2 от скелетных мышц. Чтобы отделить воспалительные изменения от жировой инфильтрации, необходимо применять специфические последовательности (с подавлением жира) или процессы трехэкспоненциального приближения

структурных миопатиях, по крайней мере на моделях животных с генетическими мутациями небулина, *АС-TA1* или динамина [39–42]. Это говорит о том, что определенная степень клеточной дезорганизации может достаточно повлиять на внутриклеточную мобильность, чтобы изменить сигнал T2. Возможность получения аномального сигнала T2 от мышц при стабильном течении миопатии вводит ограничение на то, чтобы использовать как общее правило сигнал T2 от воды в мышцах в качестве абсолютного показателя активности болезни. Кроме того, изменения сигнала T2 от воды в мышцах при денервации связаны с относительным увеличением внеклеточного пространства вследствие атрофии мышечных волокон [43–45] и в большей степени отражают структурную перестройку мышцы, чем активность болезни.

Хотя определение сигнала T2 от воды в мышцах представляется значимым биомаркером прогрессирования болезни или ответа на любое вмешательство, необходимо проявлять осторожность и ограничивать использование для мониторинга активности дегенеративного (некротического) патологического процесса сигнала T2 от воды в мышцах. Результаты, продемонстрированные на моделях животных, нашли подтверждение в нескольких исследованиях у людей. Обнаружено, что уровень сигнала T2 является предиктором скорости прогрессирования хронических дегенеративных изменений. У юношей с ПМД Дюшенна после начала лечения стероидами сигнал T2 от мышц ног

быстро уменьшался на несколько миллисекунд и наблюдаемое понижение поддерживалось в течение некоторого времени и было связано с приостановкой жирового инфильтративного процесса [46]. У взрослых пациентов с болезнью Помпе в 1/3 всех исследованных мышц ног было получено от легкой до умеренной степени повышение сигнала T2 от воды, по меньшей мере на 1 из 2 сканирований в течение года. В этих мышцах прогрессирование дегенеративных изменений было примерно на 35 % быстрее, чем в мышцах с нормальным сигналом T2 [31]. Для разных мышц существует достоверная корреляция между средним значением сигнала T2 и средней скоростью жировой инфильтрации. У пациентов с лице-плече-лопаточной мышечной дистрофией было показано, что в мышцах с гиперинтенсивностью на T2-ВИ в дальнейшем отображаются существенные жировые дегенеративные изменения [47, 48]. Такие наблюдения являются основными в суждении о пользе применения T2-сигнала воды в мышцах в качестве биомаркера активности процесса при нервно-мышечных болезнях.

Многие вопросы остаются нерешенными. Один из них — отклик сигнала T2 от воды в мышцах на экспрессию дистрофина у пациентов с ПМД Дюшенна, принимающих кортикостероиды. Терапия стероидами возвращает показатели сигнала T2 от воды почти к нормальным значениям, и неясно, будет ли увеличение экспрессии дистрофина, которая связана с пропуском экзона, приводить к дальнейшему снижению

сигнала T2. Предварительные наблюдения говорят, что, скорее всего, обнаружить это будет весьма сложно (личные наблюдения авторов).

Методологические вопросы делают точное определение сигнала T2 от воды в мышцах сложной задачей. Мы подробно обсудили трудности, возникающие при жировой инфильтрации и жировом замещении мышечной ткани. Получить полное подавление сигнала от жира чрезвычайно сложно. Колебания в несколько процентов влияют на оценку сигнала T2 от воды. Сегодня предпочтение отдается методам, которые не столько минимизируют сигнал от жира, сколько позволяют различать сигналы от воды и жира, основываясь на химическом сдвиге или различиях в сигналах T2 во время самого исследования или последующей обработки данных. Их не так много, и наиболее часто используемые основаны на применении множественных сигналов спин-эхо в режиме CPMG и покрывают большой диапазон времени появления эхо-сигнала (echo-times, TE). В режиме Dixon схема разделения воды и жира, включенная в диаграмму мульти-спин-эхо, позволяет использовать последовательности IDEAL—CPMG [49]. Другой способ заключается в выполнении трехэкспоненциального приближения к распаду сигнала последовательностей мульти-спин-эхо. С учетом того, что между сигналом T2 от воды и жира существует большая разница, данный метод позволяет эффективно разделить 2 компонента [28]. Поскольку это достигается при последующей обработке и анализируемая последовательность является стандартной для большинства МР-сканеров, это дает возможность использовать данный метод в мультицентровых исследованиях.

Точное измерение сигнала T2 обязательно. В последовательностях мульти-спин-эхо возбуждение и рефокусируемые импульсы должны точно устанавливаться на 90° и 180° соответственно. Если этого не сделать, то сигнал затухает слишком быстро и невозможно оценить эффективный градиент повреждения, который редко, но может иметь место в клинической практике. Также возможно слишком медленное затухание сигнала, если неискаженный сигнал, возникающий из стимулированного эхо, добавляется к спин-эхо [50]. Практическое решение состоит в том, чтобы связать последовательность мульти-TE-спин-эхо с другой последовательностью, которая отображает В1-поле и дает точный флип-угол (угол поворота, параметр последовательности импульсов, который указывает на угол отклонения суммарного вектора намагниченности), получаемый в каждом вокселе [51]. Если значения отличаются от заданных, вызывающий сомнение воксель исключается из T2-картирования [28]. Методически это осуществляется просто и эффективно и в то же время устраняет значительную часть вокселей в зоне слабой В1-гомогенности. Существуют иные решения, часть из которых находится в процессе реализации для клинических исследований. Вместо экспоненци-

ального приближения снижения сигнала модели для большей точности могут быть реализованы траектории как спин-эхо, так и стимулированное эхо, что снижает необходимость В1-картирования. Например, расширенные фазовые графики (Extended Phase Graphs, EPG) с формализмом Гамильтона являются мощным инструментом для понимания и описания намагничивания в произвольной многоимпульсной МР-последовательности при разных ограничениях релаксации в T1 и T2. Недавно R. M. Lebel и A. H. Wilman предложили моделировать MSME-сигнал, используя формализм EPG для точной T2-релаксометрии [52]. W. D. Rooney и соавт. предложили применять моделирование EPG для улучшения согласованности и точности T2-картирования при сканировании мышцы в различных центрах [53].

В клинических исследованиях важна точность, а также дискриминационная способность техники. Исследование при измерениях сигнала T2 от воды можно упростить за счет того, что даже если измерение является неточным из-за шума от стимулируемого эха, оно остается чувствительным к результату патологических изменений и вмешательств. Это было показано в клиническом исследовании, где измеренное контрольное значение сигнала T2 было почти в 2 раза выше реального. Тем не менее наличие воспаления и положительных сдвигов в результате приема стероидов было зарегистрировано должным образом [32].

Связи между функциональными и магнитно-резонансными критериями оценки

Зачастую вызывает интерес вопрос, имеется ли связь между результатами анализа медицинских изображений и данными, полученными после использования стандартных функциональных тестов скелетной мускулатуры, т. е. коррелирует ли МР-томография (МРТ) с функцией мышцы и в какой степени. Ответ на этот вопрос известен: да, корреляция между этими 2 методами существует, а коэффициент корреляции обычно составляет 0,7. Ясно, что функциональные возможности мышцы в значительной степени зависят от мышечной массы и структуры ткани. Это было показано уже в самых первых исследованиях с использованием качественных показателей жировых дегенеративных изменений у пациентов с ПМД Дюшенна [54] и подтвердилось во всех последующих публикациях [24, 55–60]. Дополнительные доказательства были получены при обследовании пациентов с миотонической дистрофией I типа [61], болезнью Шарко—Мари—Тута IA типа и миозитом с включением телец [62], а также при поражении ротаторной манжеты [63] и естественном старении [64]. Логично, что сила мышц больше коррелирует с остаточной сократительной массой [59], чем с процентом жировой инфильтрации [60].

Примером комплементарности метода формирования медицинских изображений и функциональных методов являются результаты исследований с сопоставлением

сократительных свойств мышцы и площади ее поперечного сечения, направленные на выяснение, насколько снижение силы мышц, или так называемого «торка» (от англ. torque — крутящий момент, единица силы), определяется гипотрофией и атрофией мышцы, или оно связано с изменением сократительных свойств мышцы. У мальчиков с ПМД Дюшенна сила пораженных мышц оставалась аномально низкой, если пересчитать ее относительно оставшейся массы сократительной ткани, что свидетельствует о нарушении сократительных свойств дистрофичной мышцы [58, 59].

Существуют и другие актуальные вопросы. Что представляет собой временная связь между изменениями в составе мышц и функциональными изменениями? Неопубликованные данные, доложенные на конгрессе World Muscle Society группой, занимающейся анализом медицинских изображений при ПМД Дюшенна [65], свидетельствуют о том, что увеличение жировой фракции в мышцах ног у мальчиков с ПМД Дюшенна до 60 % существенно не влияет на результаты теста 6-минутной ходьбы (6MWT). Это позволяет использовать изменения, обнаруживаемые при визуализации, в качестве предиктора клинического прогноза. Данное наблюдение имеет важное значение и требует подтверждения. В других исследованиях у пациентов с ПМД Дюшенна было показано, что снижение силы мышц происходит параллельно с нарастанием жировой дегенерации мышцы [58, 59], а в мышцах предплечья может даже предшествовать дистрофическим изменениям [66].

Другие важные вопросы — дискриминационная способность и информативность методов функциональной диагностики. Как использовать получаемые биомаркеры с учетом их полезности при выявлении даже минимальных изменений в результате терапевтического вмешательства на малых выборках больных? Поскольку они не зависят от субъективной оценки состояния и имеют высокую воспроизводимость, большинство количественных МРТ-показателей — лучшие кандидаты для подтверждения эффекта и мониторинга результатов терапии [67, 68]. Данный вывод основан на предположении о том, что терапевтическое вещество будет вызывать одинаковую степень изменений при всех возможных методах оценки результатов, что, однако, не соответствует действительности. Вопрос остается открытым, и даже если он не будет решен, основным достоинством МРТ-исследования является меньшая зависимость получаемых результатов от сотрудничества с пациентом.

Наш энтузиазм использования МРТ в качестве инструмента для измерения результата терапевтического воздействия сталкивается со скептицизмом FDA (Food and Drug Administration — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США), выступающего против применения данного метода для оценки эффективности

препарата дрисаперсена при ПМД Дюшенна для скиппинга экзона 51. Законодательные органы выразили озабоченность по поводу многообразия платформ формирования изображений, различий в схемах визуализации и параметров получения изображений и процедур анализа изображений с использованием расчетных переменных МРТ. Высказаны замечания по контролю качества стабильности системы и оценке воспроизводимости результатов. Возражения касались того, что ожидаемый эффект от лечения должен обнаруживаться независимо от использованного оборудования. Также критиковались малые объемы выборок обследуемых. Были высказаны сомнения в корректности обнаруженных соотношений МРТ-переменных и результатов функциональных методов измерений. Интересно, что вновь возникла путаница между общим сигналом T2 от мышц и сигналом T2 от воды в мышцах. Удовлетворить требование FDA по полному согласованию технических процессов с вычислительными системами невозможно с технической точки зрения. Единственный способ убедить регулирующие органы в высокой информативности МРТ-измерений — предоставление доказанных результатов, которые позволяют создавать параметрические карты, а также демонстрация независимости полученных результатов относительно различий в условиях получения данных.

Обнаружение биомаркеров, позволяющих на ранних стадиях развития болезни предсказать ее исход, а также степень возможных функциональных или анатомических изменений, является окончательным доказательством в пользу информативности МРТ. Использование в онкологии индексов МРТ-спектроскопии показало, что с их помощью положительную реакцию на лечение можно предсказать до любого морфологического признака регресса опухоли [69–71]. Для нервно-мышечных болезней выделение подобных маркеров — дело будущего. Уровень активности мышечной фосфодиэстеразы — кандидатный маркер мышечной дистрофии, при которой происходит повышение уровня фермента в связи с увеличением метаболизма мембранных фосфолипидов [72–75], что проявляется очень рано при экспрессии дистрофина [16].

При нервно-мышечных болезнях имеется значительно больше причин для сопоставления функциональных и визуализационных биомаркеров. Любые отклонения и несоответствия между выбранными маркерами должны детально рассматриваться. Разгадка этих механизмов будет увеличивать наши знания, в то время как созерцание идеального совпадения обнадеживает, но ни к чему не приводит.

Роль магнитно-резонансной спектроскопии по ³¹P в качестве метода оценки

МР-спектроскопия *in vivo* является мощным инструментом неинвазивного исследования энергетического метаболизма в скелетных мышцах с помощью анализа

по наиболее часто используемым атомам: водороду (^1H), фосфору (^{31}P) и углероду (^{13}C) [76]. МР-спектроскопия по ^{31}P выявляет и определяет количество ключевых энергетических метаболитов, фосфокреатина, аденозинтрифосфата (АТФ) и неорганического фосфата [77], а также измеряет внутриклеточный водородный показатель кислотности (рН). Метод позволяет определять концентрацию свободного цитозольного аденозиндифосфата (АДФ), окислительную и неокислительную продукцию АТФ. С помощью относительно простого использования поверхностных катушек, расположенных непосредственно на интересующем сегменте, МР-спектроскопия по ^{31}P дала множество бесценной информации об энергетических процессах в мышце, их регулировании во время физических упражнений и устойчивости к нарушениям в результате болезней [78–80]. До последнего времени МР-спектроскопия не играла существенной роли в качестве инструмента оценки результата воздействия при нервно-мышечных болезнях, за исключением прогрессирующей мышечной дистрофии.

За годы до открытия гена *DMD* (Duchenne muscular dystrophy, миодистрофии Дюшенна) и мутаций в гене дистрофина развитие нарушений в мышцах у мальчиков с ПМД Дюшенна было описано с помощью МР-спектроскопии по ^{31}P [72, 79, 81]. Интересно, что изменения получены в состоянии покоя, что значительно облегчает их выявление и свидетельствует в пользу аномалий на разных субклеточных уровнях: в митохондриях, сократительном аппарате и, самое главное, саркоплазматической мембране [74, 82–84]. Вследствие развития мышечной атрофии и жирового замещения общее количество Р-соединений низкое и снижается соотношение креатинфосфата/АТФ, что указывает на потерю сократительной способности ткани, повышается соотношение неорганический фосфат/креатинфосфат, приводя к увеличению уровня АДФ в состоянии покоя, что, в свою очередь, говорит о нарушении регуляции митохондриального оксидативного фосфорилирования и/или аномальной энергетической потребности для поддержания ионного гомеостаза, несмотря на поврежденные клеточные мембраны. Внутриклеточный рН становится щелочным, точнее, замечен пул неорганического фосфата при более высоком значении рН вследствие повреждения дистрофических клеток и/или расширения межклеточного пространства за счет фиброза [85]. Наконец, не последнюю роль играет повышение активности фосфодиэстеразы, в основном за счет глицерофосфохолина, что является показателем ускоренного мембранного фосфолипидного обмена в дистрофических миоцитах.

Динамическое наблюдение энергетических процессов в мышцах с определением ^{31}P ранее не проводилось для мальчиков с ПМД Дюшенна. У пациентов с ПМД Беккера и матерей – носителей ПМД Дюшенна–Беккера были зарегистрированы аномалии регу-

ляции рН во время и после физических упражнений, однако закономерностей изменений не выявлено [73, 83, 86–88]. Отмечено увеличение или нарушение гликолитической активности, в то время как окислительное фосфорилирование чаще всего оставалось нормальным [57, 73, 83, 89]. В целом результаты на фоне физической нагрузки были значительно более разрозненными и не отличались устойчивым постоянством, наблюдаемым в покое.

Тяжесть спектральных изменений по ^{31}P , измеренная в покое, коррелировала с тяжестью болезни, как это было описано ранее для женщин – носителей ПМД Дюшенна–Беккера, пациентов с ПМД Беккера и мальчиков с ПМД Дюшенна [73]. Более выраженные спектральные нарушения в мышцах сгибателей пальцев при ПМД Дюшенна были выявлены у пациентов, переставших передвигаться самостоятельно, по сравнению с амбулаторными пациентами [74]. Показано, что у больных с лице-плече-лопаточной мышечной дистрофией уменьшение отношения РСг/АТФ совпадает с моментом начала быстрого разрушения мышечных волокон и заменой их адипоцитами [48].

С другой стороны, при мониторинге изменений в течение 1 года в мышцах сгибателей пальцев у мальчиков с ПМД Дюшенна прогрессирование было значительным у пациентов, переставших передвигаться самостоятельно [66]. У животной модели мышечной дистрофии (собак породы золотистый ретривер) передняя конечность была лечена аденовирусом, вызывающим вирусопосредованный скиппинг U7-экзона, что приводило к повышению пика фосфодиэстеразы вплоть до нормальных значений [16].

Несмотря на неоднородность получаемых результатов, все наблюдения убедительно свидетельствуют о том, что спектроскопия по ^{31}P и особенно активность фосфодиэстеразы могут предоставить полезные биомаркеры для обнаружения реакции мышечной ткани на экспрессию дистрофина. МР-спектроскопия по ^{31}P оценивает целостность и стабильность саркоплазматической мембраны, а при выявлении определенной специфичности дополняет общую информацию, получаемую по жировой фракции и T2-картированию. Представляет интерес тот факт, что отношение PDE/АТФ повышается в мышцах пациентов с ПМД Беккера без значимого увеличения жировой инфильтрации [75]. Предполагается, что это может быть самым ранним маркером дистрофического процесса, в то время как сигнал T2 от воды не дает результатов в этой же выборке пациентов [30].

Методы формирования магнитно-резонансных изображений, находящиеся в стадии разработки

Исследования в области разработки методов формирования МРТ-изображений проводятся в 2 направлениях:

- определение новых МРТ-последовательностей, отражающих важные гистологические, физиологические и биохимические изменения, которые невозможно мониторируют имеющимися стандартными способами. В первую очередь это касается фиброза, микрососудистых нарушений;
- использование существующих или разработка новых контрастных агентов для применения в МРТ для получения дополнительных характеристик от пораженных скелетных мышц, например в T1-последовательности или при измерении диффузии.

Фиброз. Замещение поперечнополосатых мышц соединительной тканью, в основном коллагеном, является другим видом дегенеративных изменений, которые обнаруживаются в мышцах при хронических патологических процессах [90–92]. Фиброз непосредственно влияет на сократительную функцию мышц, причем в большей степени, чем жировая инфильтрация, чье вредоносное действие развивается опосредованно в результате утраты сократительной ткани. Фиброз эндомизия напрямую коррелирует с потерей моторной функции у пациентов с ПМД Дюшенна [93]. Это дает основание для терапевтических исследований, направленных на блокирование или обратное развитие патологических отложений соединительной ткани [94]. В оценке эффективности антифиброзных агентов существенную помощь могут оказать биомаркеры изображений МРТ. В отличие от жирового замещения, которое легко визуализируется и оценивается количественно по изображениям МРТ, проблема оценки интерстициального фиброза с помощью МРТ остается открытой. Многие из предложенных для этого способов не удовлетворяют предъявляемым требованиям.

Коллаген и другие интерстициальные макромолекулы так же, как их гидратные соединения воды, имеют очень короткое время в режиме T2s в диапазоне от 1 до нескольких сотен миллисекунд [95, 96]. При стандартной или быстрой визуализации с TEs от 1 до нескольких миллисекунд МРТ-сигнал от этих спинов полностью исчезает и не вносит вклад в полученные изображения. Плотные соединительные ткани, такие как сухожилия или рубцы, представляются как пробел сигнала и легко обнаруживаются при обычной визуализации. Интерстициальный фиброз уменьшает интенсивность сигнала вокселя пропорционально фракционному заполненному объему. На стандартных изображениях фракции, которые, как правило, должны быть в пределах нескольких процентов, представляются скрытыми посредством пространственного отношения МРТ-сигнала ткани к положению вокселя, связанного с множествами поверхностей принимающих катушек. Попытки внести изменения для получения этих фракций, хотя бы удовлетворительных визуально, до сих пор не увенчались успехом из-за потери сигнала, генерируемого скоплениями соединительной ткани. Это приводит к аномальному распределению

интенсивностей сигналов, наблюдаемых в мышцах на далеко зашедших стадиях болезни с выраженным фиброзом. Гетерогенность мышечного сигнала, особенно на T2-ВИ, является характерной особенностью дистрофичных мышц и, вероятно, отражает локальный фиброз, который на данной стадии определить невозможно [3, 74, 97].

Затухание сигнала в режиме T2 от ткани является сложным мультиэкспоненциальным процессом. Во время измерения затухания сигнала T2 на очень высокой скорости, как показано на моделях животных, генерируется спектр сигналов T2, отражающий экстракороткий компонент, связанный с макромолекулами ткани [98, 99]. Обследование людей в режиме ISIS-CPMG позволило идентифицировать внутри- и внеклеточные компоненты, но до сих пор не удалось получить очень короткий пул спинов T2 [100].

Методика переноса намагниченности широко используется как способ управления контрастом изображения. Исследования намагниченности были выполнены с помощью диполь-дипольного взаимодействия или истинного химического обмена между подвижными или полуподвижными пулами спинов. Применительно к биологическим тканям измеряют скорость обмена между свободной водой и макромолекулами, а также относительные размеры анализируемых пулов [9, 101]. В прошлом было много попыток связать различия магнитизации в ткани с содержанием коллагена, особенно в печени. Однако эти результаты не были достоверными. Недавно при применении ускоренных последовательностей с оптимизированными схемами насыщения были получены обнадеживающие результаты с высокой корреляцией различий магнитизации с фиброзом в печени [102]. Перенос магнитизации имеет высокий уровень в скелетных мышцах, его происхождение и механизмы развития были изучены несколькими группами ученых у здоровых людей, а также при старении и заболеваниях мышц, однако связь изменений с фиброзом по-прежнему остается до конца не ясной [103–108]. Много вопросов вызвало обнаружение обратной корреляции различий магнитизации с возрастными изменениями у здоровых людей. Впрочем, это обнаружено для одного определенного смещения частоты и применяемой мощности магнита, результаты которого не могут быть экстраполированы для других режимов насыщения [105]. Обращал на себя внимание факт отрицательного влияния жировой инфильтрации на перенос различий магнитизации [103]. В попытке улучшить специфичность при визуализации коллагена перенос намагниченности был объединен с двойной квантовой фильтрацией и ультракоротким TE (UTE) изображением [109, 110]. Получены обнадеживающие результаты, однако пока их следует рассматривать как предварительные.

Описанному способу исследования не уделяли должного внимания, пока он не стал популярным для

количественного определения миокардиального фиброза, замещения миоцитов соединительной тканью и, соответственно, обнаружения расширения интерстициального пространства. Фиброз можно легко количественно измерить при внутривенном введении контрастного агента, меченного гадолинием (Gd), — низкомолекулярного гадолиниума, наподобие Gd-DTPA или Gd-DOTA, который быстро диффундирует в интерстициальное пространство, где его концентрация уравнивается с концентрацией в плазме. Через несколько минут после инъекции в транзитной фазе распределения псевдоустойчивого Gd-контрастного агента происходит увеличение в миокарде скорости релаксации в T1 по отношению к увеличению скорости релаксации в T1 в плазме, которое позволяет измерить объем внеклеточной фракции ткани [111, 112]. Несмотря на то, что метод является косвенным, он остается основным для количественного определения скоплений патологической соединительной ткани в миокарде. Необходимое условие для использования методов количественной оценки фиброза — отсутствие внеклеточного отека и клеточных нарушений, таких как некроз, воспаление или дистрофия, которые могут привести к накоплению Gd-контрастного агента или его проникновению в миоциты. В этих случаях или когда предполагается наличие структурной перестройки, объем распределения Gd-контрастного агента не может больше использоваться в качестве суррогатного маркера фиброза.

Тот же метод и принципы оценки можно использовать для косвенной оценки интерстициального фиброза в скелетных мышцах, но пока в литературе нет конкретных сообщений. Исследователи могут столкнуться с определенными методическими сложностями, так как в скелетных мышцах меньше объем внеклеточного пространства, выраженность фиброза не столь велика, а также нет референсных значений для сигнала от крови, который легко доступен в полости желудочка сердца.

По той же причине, а также потому что концентрация натрия (Na) в 10 раз выше во внеклеточном пространстве относительно внутриклеточного, общая концентрация Na в миокарде возрастает при фиброзе и для его обнаружения можно использовать МР-спектроскопию по ^{23}Na [113]. Поскольку данный способ оценки является косвенным и основан на неспецифических изменениях, в случае увеличения концентрации Na в тканях при формулировке заключения во внимание принимаются те же предостережения, что и при исследованиях с Gd-контрастным агентом [114].

Сигнал МРТ может быть чувствительным к движению даже на субмиллиметровом уровне и использован для отслеживания распространения волны давления. Скорость распространения волны давления возрастает по мере увеличения жесткости ткани. Следовательно, метод может быть использован для оценки вязкоэлас-

тичных свойств ткани [115]. Обоснованно использование МРТ-эластографии в качестве утвержденного метода для количественной оценки фиброза печени. Метод был успешно перенесен на скелетную мускулатуру [116]. Скелетная мышца является дифференцированной структурой в сложной среде. Представляется важным связать скорость волны только с мышечной тканью из того же вокселя. Все элементы сократительных и несократительных структур мышцы должны иметь вклад в скорость волны и ее поддержание в любой точке мышцы. Эффект жировых отложений и инфльтрации существенно влияет на результаты, так же как наличие отека и воспаление мышцы [117]. Все это может привести к появлению проблем как при оценке результатов, так и при выполнении исследования. Следует иметь в виду, что эластические свойства ткани с сопоставимыми результатами можно оценить с помощью ультразвукового исследования, причем с явным преимуществом этого метода за счет его простоты [118].

Предложен прямой способ определения наличия фиброза с использованием малых пептидов, меченных Gd и имеющих высокое сродство к коллагену [119]. Представленные результаты были убедительными [120, 121], но способы введения и токсичность, скорее всего, ограничат их использование на экспериментальных моделях животных, чем объясняется недостаточное применение метода до настоящего времени.

Самый перспективный способ визуализации фиброза — введение UTE-последовательностей, которые работают в TE очень близко к 0 и позволяют получить сигнал МРТ от спинов с очень коротким T2 (около 1 мс и меньше) [122]. Эти последовательности имеют потенциал для непосредственной визуализации фиброза, что является главным преимуществом по сравнению со всеми остальными способами, основанными на косвенной оценке фиброза. Короткие компоненты сигнала T2 могут быть выявлены либо простым удалением стандартного референсного изображения с длинным TE, двухдиапазонной сатурации, адиабатической инверсии [123], либо путем извлечения короткой фракции сигнала T2 из мультиэкспоненциального приближения многократного получения градиента-эхо, охватывающего широкий спектр TEs с реконструкцией параметрических карт, которые корректируются не только для эффектов разделения T2*, но также и для липидных вмешательств [124, 125].

Визуализация в UTE показала, что можно анализировать кортикальный слой костей, глубокие слои хрящей, связок, сухожилий и апоневрозы [126–128]. Продемонстрирована возможность визуализации рубцов в миокарде после инфаркта [129]. Имеются данные о визуализации соединительной ткани в скелетных мышцах и попытках ее количественной оценки у здоровых лиц, пожилых людей и пациентов с миопатией [64, 124, 130]. Многие вопросы остаются по-прежнему нерешенными, в частности возможность совмещения

с сигналами от жировых компонентов. Самой большой проблемой является отделение фракции пула коротких T2-молекул для отнесения к соединительной ткани. Тот же вопрос остается и для других подходов, в частности для переноса магнитизации, в значительной степени контраста, генерируемого с помощью сократительных белков. Выше упоминалась возможность сочетания двойной квантовой фильтрации, переноса магнитизации и получения UTE-изображения для извлечения конкретного сигнала, связанного с коллагеном [109, 110].

Перфузия и оксигенация. Функциональная МРТ является «золотым стандартом» неинвазивной оценки патологии головного мозга при заболеваниях головного мозга и при исследованиях когнитивных функций в нейронауках [131, 132]. Похожие подходы были разработаны и успешно используются для исследования скелетных мышц [133, 134]. Тканевая перфузия может быть измерена неинвазивно с помощью набора методов, основанных на так называемых меченых артериальных спинах (arterial spin labelling, ASL), которые магнитным способом помечают артериальную кровь в исследуемой ткани. Это приводит к изменению намагниченности ткани пропорционально перфузии. Поскольку метод ASL не требует внутривенного введения контраста, измерение перфузии может проводиться каждые несколько секунд в течение длительного времени [135, 136]. Это особенно полезно для изучения мышечной перфузии, которая может изменяться в диапазоне от 1 до 20 и более в течение десятка секунд. ASL-перфузия очень чувствительна к шумам и легко искажается при движении. В большинстве исследований ASL-перфузию измеряли после физической нагрузки или после ишемии. Если есть возможность не учитывать время исследования, перфузия мышцы в состоянии покоя может быть измерена при усреднении ASL-сигнала в течение нескольких минут [133, 137]. Контраст BOLD (blood oxygen level dependent – зависимый уровень кислорода крови) [132], обладающий способностью обнаруживать активацию мозга, позволяет определять оксигенацию капиллярной и венозной крови в скелетных мышцах и полуколичественно оценивать насыщение крови кислородом [138, 139]. В отличие от большинства случаев применения контраста BOLD в исследованиях головного мозга, результат анализа скелетных мышц может быть отрицательным при глубокой кислородной десатурации (падение степени насыщения крови кислородом) и положительным, когда выделение тканями кислорода уменьшается [140–144]. Общий и капиллярный объемы крови влияют на сигнал от контраста BOLD, что осложняет интерпретацию результатов [145]. Потребление мышцей кислорода можно определить по принципу Фика, при котором вычисляют разность тканевой перфузии и артериовенозного содержания кислорода. Перфузия определяется с помощью ASL, тогда как содержание кислорода в крупных

сосудах вычисляется из сигнала T2 от крови или точных измерений [146–148].

Несколько состояний, влияющих на скелетные мышцы, были исследованы с помощью функциональной томографии, в частности острая и хроническая ишемия [149–152], диабет [153], прогрессирующий системный склероз (склеродермия) [154] и синдром длительного сдавления [155].

Использование функциональной МР-визуализации при нервно-мышечных болезнях до сих пор было ограничено. Роль в определении мышечной гипоперфузии была показана для гликогеноза 3-го типа, когда нарушение митохондриального окислительного фосфорилирования было идентифицировано посредством комбинированных динамических функциональных и спектроскопических МР-изменений [156].

В будущем потенциал данной методики может быть расширен. Одно из осложнений фиброза – его развитие вокруг артериол, что приводит к нарушению вазодилатации. При изучении мышц ног гипертензивных животных было показано, что ASL позволяет количественно точно определить изменение вазодилатации [157]. Изменение перфузии является патологической особенностью при ПМД Дюшенна [158], в частности связанной с нарушением образования оксида азота [159, 160], также отчасти из-за фиброзных изменений [91]. Возможность неинвазивно измерять в клинических исследованиях перфузию скелетных мышц у пациентов с ПМД Дюшенна представляет интерес в случаях необходимости оценки эффективности сосудорасширяющих и антисклеротических препаратов [94, 161, 162].

Режим T1 до и после гадолиния. Кинетика изменений релаксации T1 после стандартной инъекции низкомолекулярного Gd-контрастного вещества может быть отслежена для получения количественных характеристик перемещения контраста из сосудистого в интерстициальное пространство, или, точнее, в доступное внесосудистое пространство [163–165]. В идеале, вклад артериальной функции должен быть зарегистрирован одновременно с усилением сигнала от ткани. На практике, если это предусмотреть заранее, собрать данные не представляет никаких трудностей. Ишемия, некроз, воспаление и фиброз могут быть хорошо оценены по соответствующим изменениям в скорости перемещения контраста и объеме его распределения (низкая скорость и нормальный объем, низкая скорость и увеличенный объем, высокая скорость и увеличенный объем, нормальная скорость и увеличенный объем, соответственно). В животной модели мышечной дистрофии у собак дистрофические мышцы характеризуются параллельным возрастанием скорости перемещения Gd и объема распределения, которое проявляется увеличением пика усиления без изменения временного параметра [4].

Даже при том, что процедура внутривенного введения стабильного контрастного вещества малоинвазивна и безопасна, этот метод теряет популярность.

Несмотря на ценность дополнительной информации по сравнению с T2-картированием, в настоящее время такое исследование выполняют редко в связи с высокой стоимостью, значительными временными затратами для получения адекватных записей, а также негативным отношением к инъекциям любого рода в педиатрической практике.

Продолжительная остаточная намагниченность альбумина, связывающегося с Gd-контрастом, показала себя как многообещающий метод для оценки плотности клеточной мембраны и повреждения миоцитов у mdx-мышей в дистрофичных мышцах [166, 167]. Данный способ оценки по-прежнему ограниченно используется в доклинических исследованиях.

В последнее время возрос интерес к исследованию «пре-гадолиниум» — анализу нативного внутреннего сигнала T1 скелетных мышц, который долго не рассматривался специалистами, поскольку первоначально при визуализации поперечнополосатых мышц считалось, что воспаление или некроз не отражается при МРТ. Было показано увеличение нативного или внутреннего сигнала в T1 от дистрофичных мышц на модели миодистрофии у собак породы золотистый ретривер [3]. Для дилатационных и гипертрофических кардиомиопатий характерно увеличение нативного сигнала в T1, который, скорее всего, в большей степени отражает повреждение кардиомиоцитов, чем развитие интерстициального фиброза [142, 168, 169]. Наблюдение подтверждается уменьшением сигнала T1, измеренного в коллагеновых гелях (Caldas de Aгауjo, личное сообщение). Эти примеры нуждаются в дополнительном изучении, прежде чем рекомендовать внутренний сигнал T1 в качестве определенной характеристики скелетных мышц. Это внушает оптимизм с учетом надежности и скорости измерения T1 на современных сканерах.

Диффузия. С первого описания в 1965 г. E.O. Stejskal и J.E. Tanner диффузионно-взвешенное исследование (diffusion weighted imaging, DWI) широко применяется как в различных областях медицины, так и в немедицинских отраслях [170]. Данный метод позволяет изучать твердые материалы, модели животных и ткани организма человека. Возможность оценивать перемещение протонов воды в пробирке и естественных условиях с использованием диффузионно-чувствительного градиента импульсных полей позволила применять этот метод для исследования микроструктурных изменений за пределами разрешения обычной МРТ, т. е. в диапазоне нескольких микрон. Различные параметры исследуемого объекта можно оценить в зависимости от схемы и стратегии анализа данных градиента диффузии импульсного поля, полученных при DWI: видимый коэффициент диффузии и ее направление, вероятность смещения, границы ограничения диффузии (например, диаметр поры или клетки), вероятность перехода между пространствами,

ограниченными полупроницаемыми мембранами. Около 2 десятилетий назад метод DWI начали использовать для исследования скелетных мышц. Подавляющее большинство исследований, проводимых на мышечной ткани, было основано на однократных диффузионно-взвешенных эхо-планарных изображениях импульсных последовательностей. Для кодирования процесса диффузии применяли главным образом моно- или биполярные градиенты диффузии в последовательностях типа спин-эхо. Немногие исследования скелетных мышц были проведены с использованием последовательностей типа стимулированного эхо. Существует ряд проблем, с которыми необходимо справиться при применении DWI скелетных мышц: чтобы получить воспроизводимые и надежные параметры диффузии, необходимо добиться надежного подавления жира. В то время как большинство имеющихся методов (спектральное избирательное подавление жира, восстановление инверсии на основе подавления жира) эффективно подавляет основной пик жира, олефиновый пик жира, близкий к пику воды, способствует появлению возмущающих артефактов в DWI. Кроме того, в результатах DWI отсутствует высокое соотношение сигнал/шум, обусловленное подавлением жира, не применяются диффузионно-чувствительные градиенты и относительно длительное время эхо-сигналов (TE) по сравнению с коротким временем T2 релаксации протонов воды в мышцах. Многие параметры последовательностей DWI оказывают существенное влияние на результаты, что привело к сообщениям о большом диапазоне зарегистрированных значений различных параметров DWI.

Несмотря на все эти технические особенности, в результате DWI скелетных мышц пациентов могут появиться потенциально интересные количественные параметры, многие из которых коррелируют со структурными изменениями, анализ которых недоступен при использовании других МРТ-методов. Коэффициент диффузии, фракционная анизотропия и направление главного собственного вектора можно вычислить непосредственно по тензору диффузии воксель-за-вокселем, как это было показано в нескольких исследованиях мышц рук, ног и туловища [171–173]. Сообщалось, что для оценки ориентации мышечных волокон используется диффузионная тензорная томография, результаты которой коррелируют с предполагаемой мышечной архитектурой [171, 174, 175]. Использование более сложных математических моделей для прогнозирования процесса диффузии с помощью МРТ мышц позволило также оценить размеры мышечных волокон и диффузионные свойства клеточных мембран [176, 177]. Надежность параметров DWI для скелетных мышц недавно проверяли посредством оптимизации параметров последовательности DWI и процедуры постобработки для получения более надежных повторных измерений и расчета параметров

DWI [178–180]. В зависимости от схемы кодирования диффузии в скелетных мышцах также могут быть определены параметры, связанные с перфузией и микроциркуляцией [44, 181].

Хотя большинство DWI в скелетных мышцах было проведено у здоровых добровольцев, в нескольких случаях метод DWI также был использован при мышечных патологиях [176, 177, 182–184] для изучения возможного применения полученных количественных параметров DWI в качестве биомаркеров. Неоднократно было показано, что коэффициент диффузии увеличивается при воспалительных миопатиях, тогда как по данным фракционной анизотропии были получены противоречивые результаты [185, 186]. Однако нет сообщений о результатах длительной оценки активности болезни и ответа на лечение. В исследовании ПМД Дюшенна параметры DWI коррелировали с клиническими признаками и другими МРТ-биомаркерами тяжести болезни [182], но при этом не сообщалось ни о результатах длительной оценки прогрессирования заболевания, ни о дополнительных показателях параметров DWI, превышающих значимость других МРТ-биомаркеров. Изменения коэффициента диффузии и фракционной анизотропии у пациентов с ПМД Дюшенна отражают в основном степень жировой инфильтрации мышц. В еще одном недавнем исследовании, также у мальчиков с ПМД Дюшенна, учитывались эффекты сигнала шума от жировой ткани, что позволило выявить увеличение коэффициента диффузии и, собственно говоря, λ_3 , но только в передней большеберцовой мышце [187]. На модели мышечной дистрофии у мышей результаты генетического лечения мониторировались с помощью мультипараметрической МРТ, включая анализ параметров DWI [15]. Однако дополнительные параметры DWI, полученные совместно с результатами МРТ, не были оценены в этом исследовании. По мнению авторов, будущее применение DWI в качестве биомаркера или для оценки результата воздействия представляется перспективным на ранних стадиях заболевания и направлено на выявление нарушений нормальной архитектоники мышечных волокон.

Оценка текстуры изображения. Анализ текстуры изображения – самостоятельная область исследований, сфера деятельности для специалистов, которые пока мало сталкивались с количественной оценкой мышечной ткани при болезнях. Жировая фракция в мышцах и T2-изменения являются чувствительными биомаркерами, однако они очень неспецифичны с точки зрения отношения собственно к заболеванию или механизму его развития. Возможно, что едва уловимые характеристики распределения интенсивности сигнала в отдельных мышцах обладают дополнительной информацией о том, что глаз человека не может различить, и могут помочь выявить алгоритмы анализа текстуры.

В дистрофичной мышце происходят общие патологические изменения, которые приводят к прогрес-

сирующей структурной дезорганизации ткани. Потеря нормальной мышечной структуры отражается в виде аномальной дисперсии интенсивности сигналов МРТ от мышц. Гетерогенность сигнала в дистрофичной мышце была впервые замечена в гипертрофированном и ослабленном миокарде модели хомяка с гамма-саркогликанопатией [188]. Большую, чем в норме, флуктуацию сигнала в мышце, выявленного посредством увеличения коэффициента вариации, можно рассматривать как момент нулевого порядка аномалии текстуры со случайным пространственным распределением. Аналогичные наблюдения были обнаружены в скелетных мышцах собак породы золотой ретривер с мышечной дистрофией [3] и мальчиков с ПМД Дюшенна [21, 74]. Как говорилось выше, это по крайней мере частично может отражать фиброз мышцы, который является важным компонентом дистрофической перестройки. В значительно меньшей степени нормальное старение связано с небольшим, но существенным увеличением гетерогенности сигнала от скелетных мышц [189], которое предполагает, что этот показатель обладает диагностической чувствительностью. Интересно, что комбинирование T2-VI с алгоритмами простого анализа текстуры позволяет различать мышечные дистрофии, связанные с разными мутациями генов, на моделях мышей [12].

Возможно, мышцы пациентов с врожденными структурными центронуклеарными миопатиями имеют определенную текстуру, определяемую уже при визуальном анализе (R.Y. Carlier, личное сообщение). Для выявления патологического текстурного шаблона, характерного для дистрофических и врожденных миопатий, была создана рабочая группа MYO-MRI (www.myo-mri.eu) в рамках спонсорского гранта Европейского сотрудничества в области науки и техники (European Cooperation in Science and Technology, COST). Были получены положительные результаты на модели миодистрофии у золотистых ретриверов [190, 191]. В этом исследовании показано, что вычисление матриц совместной встречаемости – более эффективное описание локальной текстуры мышц по сравнению с характеристиками, основанными на моментах, матрицами группового кодирования или локальной анизотропией. Аналогичные результаты приводятся и в других исследованиях по оценке текстуры изображения [192]. Следует отметить, что матрицы совместной встречаемости обладают чувствительностью по отношению к количеству и размерам вокселей. Этот аспект был главным вопросом в вышеупомянутом исследовании. В будущем необходимо определить место полученных результатов текстурного анализа для оценки аномалий скелетных мышц.

Препятствие на пути использования методов текстурного анализа в многоцентровых испытаниях – сильная зависимость полученных текстур от параметров применяемых последовательностей и особенностей

МРТ-аппарата. Необходимо отметить вклад влияния пространственного разрешения изображения в текстуру, которая будет отображаться различно в зависимости от размера вокселя: если воксель имеет большой размер, текстуры могут не проявляться; если воксель имеет малый размер, уровень шума может превысить информативность текстуры. Тщательный контроль и согласование параметров исследования — необходимые условия для любого дальнейшего использования текстурного анализа для оценки результатов.

Последние технические разработки и их вклад в использование магнитно-резонансной томографии в качестве метода оценки результата воздействия (терапии)

Обработка и анализ изображений мышц, особенно МРТ мышц, все чаще используются в качестве метода оценки результата. Поскольку она является по-прежнему относительно новой дисциплиной и обладает большим потенциалом, предполагается ее обязательное развитие в нескольких направлениях. Расширение спектра инструментов и возможностей исследования, доступных для дальнейшей характеристики нормальных и пораженных мышц, считается приоритетной задачей, рассмотренной выше. Разработка протоколов для исследования конкретных мышц, особенно лежащих глубоко, приобретает все большее значение. Было предложено несколько методов для оценки структуры и состава диафрагмы *in vivo* [193]. Анатомические особенности и дыхательные движения делают сложным исследование диафрагмы, но ее функциональная роль и поражение при многих заболеваниях оправдывают затрачиваемые усилия [194]. Другим примером является оценка изображений мышц при терапии стволовыми клетками окулофарингеальной мышечной дистрофии [97], требующей формирования изображений высокого разрешения мышц гортани, в которую вводили гомологичные миобласты, а также мониторинга развития подсаженных клеток, пусть даже опосредованно, путем анализа их возможного влияния на прогрессирование дегенеративных изменений.

Объем дополнительной информации о структуре и функции мышцы, который МРТ способна обеспечить в будущем и который отчасти можно получить уже сегодня, а также доступность для исследования новых анатомических областей ограничивают внедрение расширенных исследований, в первую очередь из-за увеличения времени, необходимого для выполнения самих исследований. Обсуждаемый вопрос имеет экономическую (стоимость исследования), практическую и этическую составляющие (согласие пациента на сканирование продолжительностью > 1 ч). Последнее является одной из основных проблем при исследовании детей. Таким образом, множество усилий направлено: 1) на уменьшение времени получения изображений; 2) возможность регистрации нескольких

МР-параметров и потенциальных биомаркеров в ходе одного исследования. Во многих случаях эти 2 подхода могут быть объединены.

Уменьшение времени сканирования. Для ускорения сканирования последовательностей используют многосрезовое сканирование пространственной информации массивом параллельных принимающих катушек в целях сокращения количества отдельных последовательностей с пропорциональным уменьшением времени сканирования. Разные схемы параллельного формирования изображений были предложены еще 20 лет назад [195–197] и сегодня используются довольно часто, но все еще не систематически. Уже 10 лет в обработке сигналов применяется новая математическая концепция обработки МР-изображения, известная как «сжатое считывание» [198, 199]. Идея заключается в использовании пространственных или временных промежутков при формировании изображений основной мишени и инкогерентности артефактов, образующихся в результате нерегулярной выборки, для того чтобы пропустить большую часть полученной матрицы, но при этом реконструировать изображение с минимальной потерей качества. Применение последовательности Dixon при МРТ мышц было недавно продемонстрировано у пациентов с ПМД Беккера с фактором ускорения в 6 раз больше по сравнению со стандартными схемами формирования изображений [200, 201]. В случае, когда комбинируется сбор данных в некартовых координатах, таких как радиальная выборка, может быть получен фактор ускорения в 10 раз и больше, практически без потери качества изображения [202].

Для получения сигнала в T2 от воды недавно были предложены новые, более конкретные последовательности, основанные на режиме устойчивого состояния свободной прецессии (steady-state free precession, SSFP) [61, 203, 204]. Один из таких подходов основан на результатах модифицированного метода SSFP, предложенного O. Vieri и соавт. [203]. Метод позволяет получить быстрые селективные картированные изображения воды в режиме T2 скелетных мышц в 3D и может быть достаточно легко установлен на коммерческих сканерах [204]. Недавно был предложен новый метод получения изображений в режиме T2 с использованием тройного устойчивого режима эхо (triple echo steady state, TESS) для снижения чувствительности к движениям, которые обычно сопровождают все неустойчивые стационарные методы, включая T2-pSSFP [61]. TESS-T2 не только свободен от типичного T1/T2-смещения, общего для всех монопараметрических методов стационарного режима, но также отличается высокой нечувствительностью к неоднородности B1-поля. Эти новые методы, конечно, совместимы с параллельным формированием изображений визуализацией и ускоренным считыванием.

Синхронное получение переменных. Концепция получения нескольких представляющих интерес

MPT-параметров в одной последовательности не является новой [205–207] и была продемонстрирована при одновременном сборе данных по функциональной визуализации, оценке перфузии и насыщения кислородом, а также динамической ^1H - и ^{31}P -спектроскопии скелетных мышц [208]. Подобный подход не только экономит время, но и позволяет регистрировать комбинации динамических переменных, что определяется удовлетворительной воспроизводимостью каждой из анализируемых переменных при повторных исследованиях. Также было показано, что из таких мультипараметрических функциональных MPT-протоколов можно выделить данные о насыщении кислородом мышцы [209]. Эти мультипараметрические инструменты выявляют аномальную перфузию, вносящую свой вклад в снижение окислительного фосфорилирования у пациентов с гликогенозом 3-го типа [156].

Для характеристики мышц одновременное мультипараметрическое картирование — перспективный способ дальнейшего ускорения количественных оценок. Наша команда исследовала возможность применения быстрой (2 с на 1 изображение) последовательности мультипараметрического восстановления изображения со сбалансированной инверсией SSFP (IR-bSSFP), чтобы отследить быструю физиологическую адаптацию скелетных мышц во время стресса или активации [210]. Эта последовательность состоит из инверсии импульса, получаемого с помощью нескольких сбалансированных изображений SSFP, в то время как сигнал становится устойчивым [211]. Режимы T1, T2 и M0 (относительная плотность протонов) могут быть получены из моноэкспоненциального трехпараметрического приближения серии изображений. Сигнал IR-bSSFP со временем может быть более точно смоделирован с использованием уравнения Блоха или вычисления EPG formalism, чтобы учесть инструментальные ошибки (неоднородности B1^+ и B0 , эффективность инверсии, неидеальный профиль среза) [12, 212, 213] и состав ткани (компоненты вода/жир).

Жировая фракция и T2-картирование — наиболее изученные МР-биомаркеры, которые могут быть наиболее полезными для исследований мышц. Получение изображений, предоставляющих информацию от жировой фракции, как и T2-картирование, станет большим шагом вперед.

Недавно был предложен метод IDEAL—CPMG, который сочетает в себе последовательности IDEAL и Carr—Purcell—Meiboom—Gill (CPMG) [214]. Он позволяет получить отдельные изображения воды и жира для каждого времени эхо-сигнала. Затем этот метод использует экспоненциальное приближение для разделения сигнала от воды на T2 и жира на T2 для проведения количественной оценки. Жировые фракции получают по анализу плотности протонных изображений от жира и воды при реконструкции с применени-

ем IDEAL-метода. Тем не менее неидеальная форма RF-импульса и неоднородность RF-поля могут привести к образованию стимулированных эхо и недостоверному определению сигнала T2 при использовании простой экспоненциальной модели. Кроме того, дизайн этой последовательности импульса вынуждает применять более высокую пропускную способность считывания данных и, следовательно, снижает коэффициент сигнал/шум на изображении.

Другой подход для одновременного измерения сигнала T2 от воды и жировой фракции основан на использовании мультикомпонентного приближения стандартной MSME-последовательности с учетом разницы ослаблений T1 и T2 между протонами жира и воды. Экспоненциальные модели могут быть применены для описания разделения сигнала MSME, как это было сделано в работе N. Azzabou и соавт. [28]. Наша команда недавно предложила использовать только последовательность MSME и основанное на вычислении EPG приближение для одновременного получения сигнала T2 от жировой фракции и от воды (Marty и соавт., NMRBiomed, в печати). Продолжается проверка достоверности этого решения относительно стандартных отдельных способов получения информации, и есть надежда, что их использование в протоколах сократит время последовательности приблизительно на 50 %.

Выводы

Несмотря на высокую стоимость, невозможность проведения исследования у постели больного, технологические сложности метода и в ряде случаев сложность интерпретации, метод обследования на основе MPT-изображений и спектроскопии все больше раскрывает свои возможности в качестве способа оценки состояния скелетных мышц. Роль анализа изображений в качестве метода измерения различных параметров мышц при клинических исследованиях может продолжать восприниматься как отстающая в сравнении с вкладом данной техники в оценку других органов, таких как головной мозг. В значительной степени это косвенно связано с меньшей распространенностью мышечной патологии, низким уровнем доступности сканеров и отсутствием однозначных терапевтических перспектив. Два последних обстоятельства постепенно отходят на 2-й план. Параметрические изображения в режиме T2 жировой фракции и воды в мышцах позволяют неинвазивно получить количественные характеристики дегенеративных изменений в скелетных мышцах и определить активность болезни. Сегодня эти 2 МР-биомаркера широко используются в протоколах исследования мышц. Несмотря на известные недостатки и ограничения метода, показана достаточно высокая информативность дополнительных характеристик каждой ткани, что позволяет применять MPT-визуализацию в оценке

эффекта лечения в новых терапевтических исследованиях. Современные технические разработки направлены на сокращение времени получения последовательностей и их характеристик при одномоментной оценке сигнала от жировой фракции и в T2, что значительно уменьшит время всего исследования. Использование методов в многоцентровых исследованиях предполагается уже в ближайшие месяцы и годы, что повысит доверие пациентов к процедуре МРТ, особенно в педиатрической практике.

Уменьшение времени последовательностей, позволяющих получить изображения жировой фракции, и T2-картирование позволят освободить время для обнаружения и включения в клинические протоколы других биомаркеров, таких как определение уровня фосфодиэстеразы при ³¹P-спектроскопии, мышечная артериальная перфузия со спин-маркировкой и/или исследование

интерстициального фиброза в УТЕ-последовательностях. МРТ — уникальный инструмент, позволяющий одномоментно неинвазивно исследовать анатомию, структуру, биохимию и функцию поверхностных и глубоко расположенных скелетных мышц. Благодаря технологическим инновациям открываются новые возможности, которые должны широко внедряться в клиническую практику, особенно в качестве инструмента для оценки результатов клинических испытаний.

Финансирование

Статья написана при поддержке Европейского гранта COST Action BM1304 «Применение технологий МИО-МРТ в визуализации и спектроскопии при нервно-мышечных болезнях: сотрудничество по вопросам оценки исходов и распознавания шаблонов для диагностики и развития терапии» (<http://myo-mri.eu/>).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McIntosh L.M., Baker R.E., Anderson J.E. Magnetic resonance imaging of regenerating and dystrophic mouse muscle. *Biochem Cell Biol* 1998;76:532–41.
- Tardif-de Gery S., Vilquin J., Carlier P. et al. Muscular transverse relaxation time measurement by magnetic resonance imaging at 4 Tesla in normal and dystrophic dy/dy and dy (2j)/dy (2j) mice. *Neuromuscul Disord* 2000;10:507–13.
- Thibaud J.-L., Azzabou N., Barthelemy I. et al. Comprehensive longitudinal characterization of canine muscular dystrophy by serial NMR imaging of GRMD dogs. *Neuromuscul Disord* 2012;22(Suppl 2):85–99.
- Thibaud J.-L., Monnet A., Bertoldi D. et al. Characterization of dystrophic muscle in golden retriever muscular dystrophy dogs by nuclear magnetic resonance imaging. *Neuromuscul Disord* 2007;17:575–84.
- Wang J., Fan Z., Vandeborne K. et al. A computerized MRI biomarker quantification scheme for a canine model of Duchenne muscular dystrophy. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2013;8(5):763–74.
- Pacak C.A., Walter G.A., Gaidosh G. et al. Long-term skeletal muscle protection after gene transfer in a mouse model of LGMD-2D. *Mol Ther* 2007;15:1775–81.
- Walter G., Cordier L., Bloy D. et al. Noninvasive monitoring of gene correction in dystrophic muscle. *Magn Reson Med* 2005;54:1369–76.
- Yokota T., Lu Q.-L., Partridge T. et al. Efficacy of systemic morpholino exon-skipping in Duchenne dystrophy dogs. *Ann Neurol* 2009;65:667–76.
- Henkelman R.M., Stanisz G.J., Graham S.J. Magnetization transfer in MRI: A review. *NMR Biomed* 2001;14:57–64.
- Pratt S.J., Xu S., Mullins R.J. et al. Temporal changes in magnetic resonance imaging in the mdx mouse. *BMC Res Notes* 2013;6:262.
- Vohra R.S., Mathur S., Bryant N.D. et al. Age-related T2 changes in hindlimb muscles of mdx mice. *Muscle Nerve* 2015;53(1):84–90.
- Martins-Bach A.B., Malheiros J., Matot B. et al. Quantitative T2 combined with texture analysis of nuclear magnetic resonance images identify different degrees of muscle involvement in three mouse models of muscle dystrophy: mdx, Largemyd and mdx/Largemyd. *PLoS One* 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0117835.
- Vohra R., Accorsi A., Kumar A. et al. Magnetic resonance imaging is sensitive to pathological amelioration in a model for laminin-deficient congenital muscular dystrophy (MDC1A). *PLoS One* 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0138254.
- Mathur S., Vohra R.S., Germain S.A. et al. Changes in muscle T2 and tissue damage after downhill running in mdx mice. *Muscle Nerve* 2011;43:878–86.
- Park J., Wicki J., Knoblauch S.E. et al. Multi-parametric MRI at 14T for muscular dystrophy mice treated with AAV vector-mediated gene therapy. *PLoS One* 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0124914.
- Le Guiner C., Montus M., Servais L. et al. Forelimb treatment in a large cohort of dystrophic dogs supports delivery of a recombinant AAV for exon skipping in Duchenne patients. *Mol Ther* 2014;22:1923–35.
- 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.
- Ha D.-H., Choi S., Kang E.-J. et al. Diffusion tensor imaging and T2 mapping in early denervated skeletal muscle in rats. *J Magn Reson Imaging* 2015;42:617–23.
- Heemskerck A.M., Strijkers G.J., Drost M.R. et al. Skeletal muscle degeneration and regeneration after femoral artery ligation in mice: Monitoring with diffusion MR imaging. *Radiology* 2007;243:413–21.
- Wishnia A., Alameddine H., Tardif de Gery S. et al. Use of magnetic resonance imaging for noninvasive characterization and follow-up of an experimental injury to normal mouse muscles. *Neuromuscul Disord* 2001;11:50–5.
- Arpan I., Forbes S.C., Lott D.J. et al. T2 mapping provides multiple approaches for the characterization of muscle involvement in neuromuscular diseases: A cross-sectional study of lower leg muscles in 5–15-year-old boys with Duchenne muscular dystrophy. *NMR Biomed* 2013;26:320–8.
- 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.
DOI: 10.1371/journal.pone.106435.
23. Garrod 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.
 24. 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.
 25. 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. Am J Roentgenol 2015;205:216–23.
 26. 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.
 27. 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 2015;28:1150–62.
 28. Azzabou N., Loureiro de Sousa P., Caldas E. et al. Validation of a generic approach to muscle water T2 determination at 3T in fat-infiltrated skeletal muscle. J Magn Reson Imaging 2015;41:645–53.
 29. 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.
 30. Wokke B.H., van den Bergen J.C., Hooijmans M.T. et al. T2 relaxation times are increased in skeletal muscle of DMD but not BMD patients. Muscle Nerve 2016;53:38–43.
 31. 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.
 32. Maillard S.M., Jones R., Owens C. et al. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. Rheumatology (Oxford) 2004;43:603–8.
 33. Park J.H., Vansant J.P., Kumar N.G. et al. Dermatomyositis: Correlative MR imaging and P-31 MR spectroscopy for quantitative characterization of inflammatory disease. Radiology 1990;177:473–9.
 34. Yao L., Gai N. Fat-corrected T2 measurement as a marker of active muscle disease in inflammatory myopathy. Am J Roentgenol 2012;198:475–81.
 35. Degardin A., Morillon D., Lacour A. et al. Morphologic imaging in muscular dystrophies and inflammatory myopathies. Skeletal Radiol 2010;39:1219–27.
 36. Walker U.A. Imaging tools for the clinical assessment of idiopathic inflammatory myositis. Curr Opin Rheumatol 2008;20:656–61.
 37. Tasca G., Pescatori M., Monforte M. et al. Different molecular signatures in magnetic resonance imaging-staged facioscapulohumeral muscular dystrophy muscles. PLoS One 2012.
DOI: 10.1371/journal.pone.38779.
 38. Carlier P.G., Azzabou N., de Sousa P.L. et al. P. 14.4 Diagnostic role of quantitative NMR imaging exemplified by 3 cases of juvenile dermatomyositis. Neuromuscul Disord 2013;23:814.
 39. Gineste C., DeWinter J.M., Kohl C. et al. *In vivo* and *in vitro* investigations of heterozygous nebulin knock-out mice disclose a mild skeletal muscle phenotype. Neuromuscul Disord 2013;23:357–69.
 40. Gineste C., Duhamel G., Le Fur Y. et al. Multimodal MRI and (31)P-MRS investigations of the ACTA1 (Asp286Gly) mouse model of nemaline myopathy provide evidence of impaired *in vivo* muscle function, altered muscle structure and disturbed energy metabolism. PLoS One 2013.
DOI: 10.1371/journal.pone.72294.
 41. Gineste C., Le Fur Y., Vilmen C. et al. Combined MRI and (31)P-MRS investigations of the ACTA1 (H40Y) mouse model of nemaline myopathy show impaired muscle function and altered energy metabolism. PLoS One 2013.
DOI: 10.1371/journal.pone.61517.
 42. Martins Bach A., Matot B., Wary C. et al. Non-invasive NMR study of the mouse model for centronuclear myopathy with mutation in the dynamin-2 gene. Neuromuscul Disord 2015;25:275.
 43. Fleckenstein J.L., Watumull D., Conner K.E. et al. Denervated human skeletal muscle: MR imaging evaluation. Radiology 1993;187:213–8.
 44. Karampinos D.C., King K.F., Sutton B.P. et al. Intravoxel partially coherent motion technique: Characterization of the anisotropy of skeletal muscle microvasculature. J Magn Reson Imaging 2010;31:942–53.
 45. Polak J.F., Jolesz F.A., Adams D.F. Magnetic resonance imaging of skeletal muscle. Prolongation of T1 and T2 subsequent to denervation. Invest Radiol 1988;23:365–9.
 46. 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.
 47. Friedman S.D., Poliachik S.L., Otto R.K. et al. Longitudinal features of stir bright signal in FSHD. Muscle Nerve 2014;49:257–60.
 48. 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.
DOI: 10.1371/journal.pone.85416.
 49. Janiczek R.L., Gambarota G., Sinclair C.D.J. et al. Simultaneous T2 and lipid quantitation using IDEAL-CPMG. Magn Reson Med 2011;66:1293–302.
 50. Hollingsworth K.G., de Sousa P.L., Straub V. et al. 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.
 51. Yarnykh V.L. Actual flip-angle imaging in the pulsed steady state: A method for rapid three-dimensional mapping of the transmitted radiofrequency field. Magn Reson Med 2007;57:192–200.
 52. Lebel R.M., Wilman A.H. Transverse relaxometry with stimulated echo compensation. Magn Reson Med 2010;64:1005–14.
 53. Rooney W.D., Pollaro J.R., Forbes S.C. et al. Application of the Extended Phase Graph Technique to Improve T2 Quantitation Across Sites. 2011. In: Proceedings ISMRM 5419.
 54. Liu G.-C., Jong Y.-J., Chiang C.-H. et al. Duchenne muscular Dystrophy: MR grading system with functional correlation. Radiology 1993;186:475–80.
 55. 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.
 56. Gaeta M., Messina S., Mileto A. et al. Muscle fat-fraction and mapping in Duchenne muscular dystrophy: Evaluation of disease distribution and correlation with clinical assessments. Preliminary experience. Skeletal Radiol 2012;41:955–61.
 57. Torriani M., Townsend E., Thomas B.J. et al. Lower leg muscle involvement in Duchenne muscular dystrophy: An MR imaging and spectroscopy study. Skeletal Radiol 2012;41:437–45.
 58. Vohra R.S., Lott D., Mathur S. et al. Magnetic resonance assessment of hypertrophic and pseudo-hypertrophic changes in lower leg muscles of boys with Duchenne muscular dystrophy and their relationship to functional measurements. PLoS One 2015.
DOI: 10.1371/journal.pone.0128915.

59. 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* 2014;24:409–16.
60. Wren T.A., Bluml S., Tseng-Ong L. et al. Three-point technique of fat quantification of muscle tissue as a marker of disease progression in Duchenne muscular dystrophy: Preliminary study *Am J Roentgenol* 2008;190:W8–12.
61. Heule R., Ganter C., Bieri O. Triple echo steady-state (TESS) relaxometry. *Magn Reson Med* 2014;71:230–7.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Voit T. The challenge of making therapies happen for neuromuscular diseases. *Neuromuscul Disord* 2014;24:918–9.
66. 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.
67. Bonati U., Hafner P., Schadelin S. et al. Quantitative muscle MRI: A powerful surrogate outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2015;25:679–85.
68. Hiba B., Richard N., Hebert L.J. et al. Quantitative assessment of skeletal muscle degeneration in patients with myotonic dystrophy type 1 using MRI. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:678–85.
69. Leong K.M., Lau P., Ramadan S. Utilisation of MR spectroscopy and diffusion weighted imaging in predicting and monitoring of breast cancer response to chemotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2015;59:268–77.
70. Redmond O.M., Stack J.P., O'Connor N.G. et al. 31P MRS as an early prognostic indicator of patient response to chemotherapy. *Magn Reson Med* 1992;25:30–44.
71. Shin H.J., Baek H.-M., Ahn J.-H. et al. Prediction of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using diffusion-weighted imaging and MRS. *NMR Biomed* 2012;25:1349–59.
72. Edwards R.H., Dawson M.J., Wilkie D.R. et al. Clinical use of nuclear magnetic resonance in the investigation of myopathy. *Lancet* 1982;725–30.
73. Kemp G.J., Taylor D.J., Dunn J.F. et al. Cellular energetics of dystrophic muscle. *J Neurol Sci* 1993;116:201–6.
74. 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* 2015;28:1150–62.
75. Wokke B.H., Hooijmans M.T., van den Bergen J.C. et al. Muscle MRS detects elevated PDE/ATP ratios prior to fatty infiltration in Becker muscular dystrophy. *NMR Biomed* 2014;27:1371–7.
76. Boesch C. Musculoskeletal spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:321–38.
77. Kemp G.J., Meyerspeer M., Moser E. Review article absolute quantification of phosphorus metabolite concentrations in human muscle *in vivo* by 31 PMRS: A quantitative review. *NMR Biomed* 2007;20:555–65.
78. Argov Z., Lofberg M., Arnold D.L. Insights into muscle diseases gained by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Muscle Nerve* 2000;23:1316–34.
79. Chance B., Younkin D.P., Kelley R. et al. Magnetic resonance spectroscopy of normal and diseased muscles. *Am J Med Genet* 1986;25:659–79.
80. Heerschap A., Houtman C., Zandt H.J., et al. Introduction to *in vivo* 31P magnetic resonance spectroscopy of (human) skeletal muscle. *Proc Nutr Soc* 1999;58:861–70.
81. Newman R.J., Bore P.J., Chan L. et al. Nuclear magnetic resonance studies of forearm muscle in Duchenne dystrophy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:1072–74.
82. 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.
83. Tosetti M., Linsalata S., Battini R. et al. Muscle metabolic alterations assessed by 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy in mild Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2011;44:816–9.
84. Younkin D.P., Berman P., Sladky J. et al. 31P NMR studies in Duchenne muscular dystrophy: Age-related metabolic changes. *Neurology* 1987;37:165–9.
85. Wary C., Naulet T., Thibaud J.-L. et al. Splitting of Pi and other 31P NMR anomalies of skeletal muscle metabolites in canine muscular dystrophy. *NMR Biomed* 2012;25:1160–9.
86. Barbiroli B., Funicello R., Ferlini A. et al. Muscle energy metabolism in female DMD/BMD carriers: A 31P-MR spectroscopy study. *Muscle Nerve* 1992;15:344–8.
87. Barbiroli B., Funicello R., Iotti S. et al. 31P-NMR spectroscopy of skeletal muscle in Becker dystrophy and DMD/BMD carriers. Altered rate of phosphate transport. *J Neurol Sci* 1992;109:188–95.
88. Barbiroli B., McCully K.K., Iotti S. et al. Further impairment of muscle phosphate kinetics by lengthening exercise in DMD/BMD carriers. An *in vivo* 31P-NMR spectroscopy study. *J Neurol Sci* 1993;119:65–73.
89. Lodi R., Kemp G.J., Muntoni F. et al. Reduced cytosolic acidification during exercise suggests defective glycolytic activity in skeletal muscle of patients with Becker muscular dystrophy. An *in vivo* 31P magnetic resonance spectroscopy study. *Brain* 1999;122:121–30.
90. Kharraz Y., Guerra J., Pessina P. et al. Understanding the process of fibrosis in Duchenne muscular dystrophy. *BioMed Res Int* 2014. DOI: 10.1155/2014/965631.
91. Klingler W., Jurkat-Rott K., Lehmann-Horn F. et al. The role of fibrosis in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol* 2012;31:184–95.
92. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008;214:199–210.
93. Desguerre I., Mayer M., Leturcq F. et al. Endomysial Fibrosis in Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68:762–73.
94. Zhou L., Lu H. Targeting fibrosis in Duchenne muscular dystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010;69:771–6.
95. Edzes H., Samulski E.T. The measurement of crossrelaxation effects in the proton NMR spin-lattice relaxation of water in biological systems: Hydrated collagen and muscle. *J Magn Reson* 1978;31:207–29.
96. Siu A.G., Ramadeen A., Hu X. et al. Characterization of the ultrashort-TE (UTE) MR collagen signal. *NMR Biomed* 2015;28:1236–44.
97. Perie S., Trollet C., Mouly V. et al. Autologous myoblast transplantation for oculopharyngeal muscular dystrophy: A phase I/IIa clinical study. *Mol Ther* 2014;22:219–25.
98. Saab G., Thompson R.T., Marsh G.D. Effects of exercise on muscle transverse relaxation determined by MR imaging and *in vivo* relaxometry. *J Appl Physiol* 2000;88:226–33.
99. Saab G., Thompson R.T., Marsh G.D. Multicomponent T2 relaxation of *in vivo* skeletal muscle. *Magn Reson Med* 1999;157:150–7.
100. Araujo E.C.A., Fromes Y., Carlier P.G. New insights on human skeletal muscle tissue compartments revealed by *in vivo*

- T2 NMR relaxometry. *Biophys J* 2014;106:2267–74.
101. Morrison C., Henkelman R.M. A model for magnetization transfer in tissues. *Magn Reson Med* 1995;33:475–82.
 102. Yarnykh V.L., Tartaglione E.V., Ioannou G.N. Fast macromolecular proton fraction mapping of the human liver *in vivo* for quantitative assessment of hepatic fibrosis. *NMR Biomed* 2015;28:1716–25.
 103. Li K., Dortch R.D., Kroop S.F. et al. A rapid approach for quantitative magnetization transfer imaging in thigh muscles using the pulsed saturation method. *Magn Reson Imaging* 2015;33:709–17.
 104. Li K., Dortch R.D., Welch E.B. et al. Multi-parametric MRI characterization of healthy human thigh muscles at 3.0 T – relaxation, magnetization transfer, fat/water, and diffusion tensor imaging. *NMR Biomed* 2014;27:1070–84.
 105. 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.
 106. 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* 2009;29:1346–54.
 107. Sinclair C.D.J., Morrow J.M., Miranda M.A. et al. Skeletal muscle MRI magnetisation transfer ratio reflects clinical severity in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:29–32.
 108. Sinclair C.D.J., Samson R.S., Thomas D.L. et al. Quantitative magnetization transfer in *in vivo* healthy human skeletal muscle at 3 T. *Magn Reson Med* 2010;64:1739–48.
 109. Eliav U., Komlosh M.E., Bassar P.J. et al. Collagen composition and content-dependent contrast in porcine annulus fibrosus achieved by using double quantum and magnetization transfer filtered UTE MRI. *Magn Reson Med* 2014;71:388–93.
 110. Kusmia S., Eliav U., Navon G. et al. DQF-MT MRI of connective tissues: Application to tendon and muscle. *Magma* 2013;26:203–14.
 111. Miller C.A., Naish J.H., Bishop P. et al. Comprehensive validation of cardiovascular magnetic extracellular volume. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:373–83.
 112. Moon J.C., Messroghli D.R., Kellman P. et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: A Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:92–103.
 113. Horn M. ²³Na magnetic resonance imaging for the determination of myocardial viability: The status and the challenges. *Curr Vasc Pharmacol* 2004;2:329–33.
 114. Madelin G., Regatte R.R. Biomedical applications of sodium MRI *in vivo*. *J Magn Reson Imaging* 2013;38:511–29.
 115. Glaser K.J., Manduca A., Ehman R.L. Review of MR elastography applications and recent developments. *J Magn Reson Imaging* 2012;36:757–74.
 116. Ringleb S.I., Bensamoun S.F., Chen Q. et al. Applications of magnetic resonance elastography to healthy and pathologic skeletal muscle. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:301–9.
 117. McCullough M.B., Domire Z.J., Reed A.M. et al. Evaluation of muscles affected by myositis using magnetic resonance elastography. *Muscle Nerve* 2011;43:585–90.
 118. Drakonaki E.E., Allen G.M., Wilson D.J. Ultrasound elastography for musculoskeletal applications. *Br J Radiol* 2012;85:1435–45.
 119. Caravan P., Das B., Dumas S. et al. Collagen-targeted MRI contrast agent for molecular imaging of fibrosis. *Angew Chem Int Ed Engl* 2007;46:8171–3.
 120. Caravan P., Yang Y., Zachariah R. et al. Molecular magnetic resonance imaging of pulmonary fibrosis in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;49:1120–6.
 121. Fuchs B.C., Wang H., Yang Y. et al. Molecular MRI of collagen to diagnose and stage liver fibrosis. *J Hepatol* 2013;59:992–8.
 122. Tyler D.J., Robson M.D., Henkelman R.M. et al. Magnetic resonance imaging with ultrashort TE (UTE) PULSE sequences: Technical considerations. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:279–89.
 123. Li C., Magland J.F., Rad H.S. et al. Comparison of optimized soft-tissue suppression schemes for ultrashort echo time MRI. *Magn Reson Med* 2012;68:680–9.
 124. Caldas de A. Araujo E., Azzabou N., Vignaud A. et al. Quantitative NMR imaging of the short-T2 components in the SKM tissue: Alterations observed in myopathic patients. In: ISMRM 23rd Annual Meeting & Exhibition. Toronto, Ontario, Canada, 2015. P. 251.
 125. Wang K., Yu H., Brittain J. k space water fat decomposition with T2* estimation and multifrequency fat spectrum modeling for ultrashort echo time imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010;31(4):1027–34.
 126. Du J., Bydder M., Takahashi A.M. et al. Short T2 contrast with three-dimensional ultrashort echo time imaging. *Magn Reson Imaging* 2011;29:470–82.
 127. Du J., Takahashi A.M., Chung C.B. Ultrashort TE spectroscopic imaging (UTESI): Application to the imaging of short T2 relaxation tissues in the musculoskeletal system. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:412–21.
 128. Robson M.D., Bydder G.M. Clinical ultrashort echo time imaging of bone and other connective tissues. *NMR Biomed* 2006;19:765–80.
 129. de Jong S., Zwanenburg J.J., Visser F. et al. Direct detection of myocardial fibrosis by MRI. *J Mol Cell Cardiol* 2011;51:974–9.
 130. Vignaud A., Guillot G., Caldas de Almeida Araujo E. et al. NMR imaging of short T2-components in skeletal muscle tissue. *Neuromuscul Disord* 2014;24:837.
 131. Detre J.A., Wang J. Technical aspects and utility of fMRI using BOLD and ASL. *Clin Neurophysiol* 2002;113:621–34.
 132. Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R. et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:9868–72.
 133. Carlier P.G., Bertoldi D., Baligand C. et al. Muscle blood flow and oxygenation measured by NMR. *NMR Biomed* 2006;19:954–67.
 134. Partovi S., von Tengg-Kobligh H., Bhojwani N. et al. Advanced noncontrast MR imaging in musculoskeletal radiology. *Radiol Clin North Am* 2015;53:549–67.
 135. Raynaud J.S., Duteil S., Vaughan J.T. et al. Determination of skeletal muscle perfusion using arterial spin labeling NMR: Validation by comparison with venous occlusion plethysmography. *Magn Reson Med* 2001;46:305–11.
 136. Schewzow K., Fiedler G.B., Meyerspeer M. et al. Dynamic ASL and T2*-weighted MRI in exercising calf muscle at 7 T: A feasibility study. *Magn Reson Med* 2014;73:1190–5.
 137. Bertoldi D., Loureiro de Sousa P., Fromes Y. et al. Quantitative, dynamic and non-invasive determination of skeletal muscle perfusion in mouse leg by NMR arterial spin-labeled imaging. *Magn Reson Imaging* 2008;26:1259–65.
 138. Jacobi B., Bongartz G., Partovi S. et al. Skeletal muscle BOLD MRI: From underlying physiological concepts to its usefulness in clinical conditions. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:1253–65.
 139. Jordan B.F., Kimpalou J.Z., Beghein N. et al. Contribution of oxygenation to BOLD contrast in exercising muscle. *Magn Reson Med* 2004;52:391–6.
 140. Baligand C., Wary C., Menard J.C. et al. Measuring perfusion and bioenergetics simultaneously in mouse skeletal muscle: A multiparametric functional-NMR approach. *NMR Biomed* 2011;24:281–90.
 141. Damon B.M., Wadlington M.C., Hornberger J.L. et al. Absolute and relative contributions of BOLD effects to the muscle functional MRI signal

- intensity time course: Effect of exercise intensity. *Magn Reson Med* 2007;58:335–45.
142. Dass S., Suttie J.J., Piechnik S.K. et al. Myocardial tissue characterization using magnetic resonance noncontrast T1 mapping in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:726–33.
 143. Lebon V., Brillaul-Salvat C., Bloch G. et al. Evidence of muscle BOLD effect revealed by simultaneous interleaved gradient-echo NMRI and myoglobin NMRS during leg ischemia. *Magn Reson Med* 1998;40:551–8.
 144. Meyer R.A., Towse T.F., Reid R.W. et al. BOLD MRI mapping of transient hyperemia in skeletal muscle after single contractions. *NMR Biomed* 2004;17:392–8.
 145. Duteil S., Wary C., Raynaud J.S. et al. Influence of vascular filling and perfusion on BOLD contrast during reactive hyperemia in human skeletal muscle. *Magn Reson Med* 2006;55:450–4.
 146. Decorte N., Buehler T., Caldas de Almeida Araujo E. et al. Noninvasive estimation of oxygen consumption in human calf muscle through combined NMR measurements of ASL perfusion and T2 oxymetry. *J Vasc Res* 2014;51:360–8.
 147. Englund E.K., Langham M.C., Li C. et al. Combined measurement of perfusion, venous oxygen saturation, and skeletal muscle T2* during reactive hyperemia in the leg. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:70.
 148. Zheng J., An H., Coggan A.R. et al. Noncontrast skeletal muscle oximetry. *Magn Reson Med* 2013;71:318–25.
 149. Aschwanden M., Partovi S., Jacobi B. et al. Assessing the end-organ in peripheral arterial occlusive disease—from contrast-enhanced ultrasound to blood – oxygen-level dependent MR imaging. *Cardiovasc Diagn Ther* 2014;4:165–72.
 150. Englund E.K., Langham M.C., Ratcliffe S.J. et al. Multiparametric assessment of vascular function in peripheral artery disease: Dynamic measurement of skeletal muscle perfusion, blood – oxygen-level dependent signal, and venous oxygen saturation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015. DOI: 10.1161/circimaging.114.002673.
 151. Grozinger G., Pohmann R., Schick F. et al. Perfusion measurements of the calf in patients with peripheral arterial occlusive disease before and after percutaneous transluminal angioplasty using MR arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging* 2013;40:980–7.
 152. Ledermann H.-P., Schulte A.-C., Heidecker H.-G. et al. Blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging of the skeletal muscle in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 2006;113:2929–35.
 153. Zheng J., Hasting M.K., Zhang X. et al. A pilot study of regional perfusion and oxygenation in calf muscles of individuals with diabetes with a non-invasive measure. *J Vasc Surg* 2014;59:419–26.
 154. Partovi S., Schulte A.-C., Aschwanden M. et al. Impaired skeletal muscle microcirculation in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R209.
 155. Andreisek G., White L.M., Sussman M.S. et al. T2*-weighted and arterial spin labeling MRI of calf muscles in healthy volunteers and patients with chronic exertional compartment syndrome: Preliminary experience. *Am J Roentgenol* 2009;193:327–33.
 156. Wary C., Nadaj-Pakleza A., Laforet P. et al. Investigating glycogenosis type III patients with multi-parametric functional NMR imaging and spectroscopy. *Neuromuscul Disord* 2010;20:548–58.
 157. Bertoldi D., Parzy E., Fromes Y. et al. New insight into abnormal muscle vasodilatory responses in aged hypertensive rats by *in vivo* nuclear magnetic resonance imaging of perfusion. *J Vasc Res* 2006;43:149–56.
 158. Thomas G.D. Functional muscle ischemia in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Front Physiol* 2013;4:381–6.
 159. Horster I., Weigt-Usinger K., Carmann C. et al. The Larginine/NO pathway and homoarginine are altered in Duchenne muscular dystrophy and improved by glucocorticoids. *Amino Acids* 2015;47:1853–63.
 160. Nelson M.D., Rader F., Tang X. et al. PDE5 inhibition alleviates functional muscle ischemia in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2014;82:2085–91.
 161. Blat Y., Blat S. Drug discovery of therapies for duchenne muscular dystrophy. *J Biomol Screen* 2015;10:1189–203.
 162. Ennen J.P., Verma M., Asakura A. Vascular-targeted therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Skelet Muscle* 2013;3–9:1–12.
 163. Lavini C., de Jonge M.C., van de Sande M.G.H. et al. Pixel-by-pixel analysis of DCE MRI curve patterns and an illustration of its application to the imaging of the musculoskeletal system. *Magn Reson Imaging* 2007;25:604–12.
 164. Tofts P.S. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1997;7:91–101.
 165. Tofts P.S., Brix G., Buckley D.L. et al. Contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusible tracer: Standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999;232:223–32.
 166. Amthor H., Egelhof T., McKinnell I. et al. Albumin targeting of damaged muscle fibres in the mdx mouse can be monitored by MRI. *Neuromuscul Disord* 2004;14:791–6.
 167. Straub V., Donahue K.M., Allamand V. et al. Contrast agent enhanced magnetic resonance imaging of skeletal muscle damage in animal models of muscular dystrophy. *Magn Reson Med* 2000;44:655–9.
 168. Friedrich M.G. Myocardial T1: The Rise of a Novel Biomarker Continues*. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:47–9.
 169. Hinojar R., Foote L., Arroyo Ucar E. et al. Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:37–46.
 170. Stejskal E.O., Tanner J.E. Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependant field gradient. *J Chem Phys* 1965;42:288–92.
 171. Froeling M., Nederveen A.J., Heijtel D.F.R. et al. Diffusion-tensor MRI reveals the complex muscle architecture of the human forearm. *J Magn Reson Imaging* 2012;36:237–48.
 172. Schwenzer N.F., Steidle G., Martirosian P. et al. Diffusion tensor imaging of the human calf muscle: Distinct changes in fractional anisotropy and mean diffusion due to passive muscle shortening and stretching. *NMR Biomed* 2009;22:1047–53.
 173. Yanagisawa O., Shimao D., Maruyama K. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of human skeletal muscles: Gender-, age- and muscle-related differences in apparent diffusion coefficient. *Magn Reson Imaging* 2009;27:69–78.
 174. Damon B.M., Heemskerck A.M., Ding Z. Polynomial fitting of DT-MRI fiber tracts allows accurate estimation of muscle architectural parameters. *Magn Reson Imaging* 2012;30:589–600.
 175. Karampinos D.C., King K.F., Sutton B.P. et al. Myofiber ellipticity as an explanation for transverse asymmetry of skeletal muscle diffusion MRI *in vivo* signal. *Ann Biomed Eng* 2009;37:2532–46.
 176. Sigmund E.E., Novikov D.S., Sui D. et al. Time-dependent diffusion in skeletal muscle with the random permeable barrier model (RPBM): Application to normal controls and chronic exertional compartment syndrome patients. *NMR Biomed* 2014;27:519–28.
 177. Sigmund E.E., Sui D., Ukpebor O. et al. Stimulated echo diffusion tensor imaging and SPAIR T2-weighted imaging in chronic exertional compartment syndrome of the lower leg muscles. *J Magn Reson Imaging* 2013;38:1073–82.
 178. Froeling M., Nederveen A.J., Nicolay K. et al. DTI of human skeletal muscle: The effects of diffusion encoding parameters, signal-to-noise ratio and T2 on tensor indices and fiber tracts. *NMR Biomed* 2013;26:1339–52.
 179. Froeling M., Oudeman J., van den Berg S. et al. Reproducibility of diffusion tensor imaging in human forearm muscles

- at 3.0 T in a clinical setting. *Magn Reson Med* 2010;64:1182–90.
180. Heemskerk A.M., Sinha T.K., Wilson K.J. et al. Repeatability of DTI-based skeletal muscle fiber tracking. *NMR Biomed* 2010;23:294–303.
 181. Filli L., Boss A., Wurnig M.C. et al. Dynamic intravoxel incoherent motion imaging of skeletal muscle at rest and after exercise. *NMR Biomed* 2015;28:240–6.
 182. Ponrartana S., Ramos-Platt L., Wren T.A. L. et al. Effectiveness of diffusion tensor imaging in assessing disease severity in Duchenne muscular dystrophy: Preliminary study. *Pediatr Radiol* 2015;45:582–9.
 183. Qi J., Olsen N.J., Price R.R. et al. Diffusion-weighted imaging of inflammatory myopathies: Polymyositis and dermatomyositis. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:212–7.
 184. Zaraiskaya T., Kumbhare D., Noseworthy M.D. Diffusion tensor imaging in evaluation of human skeletal muscle injury. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:402–8.
 185. Ai T., Yu K., Gao L. et al. Diffusion tensor imaging in evaluation of thigh muscles in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Br J Radiol* 2014; 87(1043):20140261.
 186. Froeling M., Oudeman J., Strijkers G.J. et al. Muscle changes detected with diffusion-tensor imaging after longdistance running. *Radiology* 2015;274:548–62.
 187. Hooijmans M.T., Damon B.M., Froeling M. et al. Evaluation of skeletal muscle DTI in patients with duchenne muscular dystrophy. *NMR Biomed* 2015;28:1589–97.
 188. Parzy E., Fromes Y., Thiaudiere E. et al. Rapid communication refinement of cardiac NMR imaging in awake hamsters: Proof of feasibility and characterization of cardiomyopathy. *NMR Biomed* 2007;20:615–23.
 189. Azzabou N., Hogrel J.-Y., Carlier P.G. NMR based biomarkers to study age-related changes in the human quadriceps. *Exp Gerontol* 2015;70:54–60.
 190. Certaines J.D., de Larcher T., Duda D. et al. Application of texture analysis to muscle MRI: 1-What kind of information should be expected from texture analysis? *EPJ Nonlinear Biomed Phys* 2015;1–3:1–14.
 191. Lerski R.A., de Certaines J.D., Duda D. et al. Application of texture analysis to muscle MRI: 2-technical recommendations. *EPJ Nonlinear Biomed Phys* 2015;3:1–20.
 192. Brown A.M., Nagala S., McLean M.A. et al. Multiinstitutional validation of a novel textural analysis tool for preoperative stratification of suspected thyroid tumors on diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med* 2015. DOI: 10.1002/mrm.25743.
 193. Thibaud J., Matot B., Barthelemy I. et al. Diaphragm structural abnormalities revealed by NMR imaging in the dystrophic dog. *Neuromuscul Disord* 2013;23:809–10.
 194. Mead A.F., Petrov M., Malik A.S. et al. Diaphragm remodeling and compensatory respiratory mechanics in a canine model of Duchenne muscular dystrophy. *J Appl Physiol* 2014;116:807–15.
 195. Deshmane A., Gulani V., Griswold M.A. et al. Parallel MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2012;36:55–72.
 196. Griswold M.A., Jakob P.M., Heidemann R.M. et al. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med* 2002;47:1202–10.
 197. Pruessmann K.P., Weiger M., Scheidegger M.B., Boesiger P. SENSE: Sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson Med* 1999;42:952–62.
 198. Donoho D.L. Compressed sensing. *IEEE Trans Inf Theory* 2006;1289–1306.
 199. Lustig M., Donoho D.L., Santos J.M. et al. Compressed sensing MRI. *IEEE Signal Processing Magazine* 2008;25:72–85.
 200. Hollingsworth K.G., Higgins D.M., McCallum M. et al. Investigating the quantitative fidelity of prospectively undersampled chemical shift imaging in muscular dystrophy with compressed sensing and parallel imaging reconstruction. *Magn Reson Med* 2013b;72:1016–19.
 201. Loughran T., Higgins D.M., McCallum M. et al. Improving highly accelerated fat fraction measurements for clinical trials in muscular dystrophy: Origin and quantitative effect of R2* changes. *Radiology* 2015;275:570–78.
 202. Feng L., Grimm R., Block K.T. et al. Golden-angle radial sparse parallel MRI: Combination of compressed sensing, parallel imaging, and golden-angle radial sampling for fast and flexible dynamic volumetric MRI. *Magn Reson Med* 2013;72:707–17.
 203. Bieri O., Scheffler K., Welsch G.H. et al. Quantitative mapping of T2 using partial spoiling. *Magn Reson Med* 2011;66:410–8.
 204. de Sousa P.L., Vignaud A., Caldas de Almeida Ara'ujo E. et al. Factors controlling T2 mapping from partially spoiled SSFP sequence: Optimization for skeletal muscle characterization. *Magn Reson Med* 2012;67:1379–90.
 205. Brillault-Salvat C., Giacomini E., Jouvencal L. et al. Simultaneous determination of muscle perfusion and oxygenation by interleaved NMR plethysmography and deoxyoglobin spectroscopy. *NMR Biomed* 1997;10:315–23.
 206. Eleff S.M., Schnall M.D., Ligetti L. et al. Concurrent measurements of cerebral blood flow, sodium, lactate, and high-energy phosphate metabolism using 19F, 23Na, 1H, and 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 1988;7:412–24.
 207. Thulborn K., Soffe N., Kadda G. Simultaneous *in vivo* measurement of oxygen utilization and high-energy phosphate metabolism in rabbit skeletal muscle by multinuclear 1H and 31P NMR. *J Magn Reson* 1981;45:362–66.
 208. Duteil S., Bourrilhon C., Raynaud J.S. et al. Metabolic and vascular support for the role of myoglobin in humans: A multi-parametric NMR study. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:R1441–9.
 209. Carlier P.G., Brillault-Salvat C., Giacomini E. et al. How to investigate oxygen supply, uptake, and utilization simultaneously by interleaved NMR imaging and spectroscopy of the skeletal muscle. *Magn Reson Med* 2005;54:1010–3.
 210. de Sousa P.L., Vignaud A., Fleury S. et al. Fast monitoring of T (1), T (2), and relative proton density (M (0)) changes in skeletal muscles using an IR-TrueFISP sequence. *J Magn Reson Imaging* 2011;33:921–30.
 211. Schmitt P., Griswold M.A., Jakob P.M. et al. Inversion recovery True FISP: Quantification of T (1), T (2), and spin density. *Magn Reson Med* 2004;51:661–7.
 212. Hennig J., Weigel M., Scheffler K. Calculation of flip angles for echo trains with predefined amplitudes with the extended phase graph (EPG)-algorithm: Principles and applications to hyperecho and TRAPS sequences 2004; 49:527–35.
 213. Weigel M. Extended phase graphs: Dephasing, RF pulses, and echoes – pure and simple. *J Magn Reson Imaging* 2014.
 214. Hunter D.J., Zhang W., Conaghan P.G. et al. Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkers in OA. *Osteoarthr Cartil* 2011;19:557–88.

Особенности состояния мягких тканей на вершине деформации у больных кифосколиозом на фоне нейрофиброматоза 1-го типа

Е.Н. Щурова, Е.Н. Горбач, Г.Н. Филимонова, С.О. Рябых, Е.Н. Очирова

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России; Россия, 640014 Курган, ул. М. Ульяновой, 6

Контакты: Елена Николаевна Щурова elena.shurova@mail.ru

Цель работы. Оценка кожной чувствительности и анализ морфологических изменений паравертебральных мышц и кожи спины в проекции вершины кифосколиотической деформации у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа (НФ-1).

Материалы и методы. Обследованы 10 больных НФ-1, которым проводилось хирургическое лечение по поводу кифосколиоза. Температурно-болевою чувствительность до операции исследовали с использованием электрического эстезиометра в дерматомах, соответствующих вершине деформации. Биоптаты кожи и мышцы забирали интраоперационно в проекции вершины дуги деформации позвоночника с последующим гистологическим анализом с помощью световой и сканирующей электронной микроскопии.

Результаты. У больных кифосколиозом на фоне НФ-1 были выявлены нарушения температурно-болевою чувствительности, патологические структурные изменения кожи и мышцы, нарушения их полноценной иннервации и кровоснабжения.

Обсуждение. Обнаруженные изменения могут обуславливать снижение репаративного постоперационного потенциала тканей, что необходимо учитывать в профилактике и прогнозе эффективности лечения и реабилитации.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1-го типа, кифосколиоз, вершина деформации, температурно-болевою чувствительность, кожа, паравертебральные мышцы

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-1-30-36

Characteristics of soft tissues at the apex of the deformity in patients with kyphoscoliosis with underlying type 1 neurofibromatosis

E.N. Shchurova, E.N. Gorbach, G.N. Filimonova, S.O. Ryabykh, E.N. Ochirova

G.A. Ilizarov Russian Scientific Center of Restorative Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia; 6 M. Ul'yanovoy St., Kurgan 640014, Russia

Objective. Evaluation of skin sensitivity and analysis of morphological changes in paravertebral muscles and back skin in kyphoscoliotic deformity projection in patients with type 1 neurofibromatosis (NF-1).

Materials and methods. Ten NF-1 patients who underwent surgery to treat kyphoscoliosis were examined. Using an electrical esthesiometer thermal pain sensitivity before the surgery was studied in dermatomes corresponding to the apex of the deformity. Skin and muscle biopsy samples were collected intraoperatively in the projection of the apex of the deformity curve and were subsequently analyzed by light and scanning electron microscopy.

Results. Patients with kyphoscoliosis with underlying NF-1 were characterized by abnormal thermal pain sensitivity, pathological structural changes in skin and muscles accompanied by disrupted innervation and blood supply.

Discussion. The observed changes may be responsible for lowered postoperative reparative potential of tissues and they must be considered in prevention and prognosis of treatment and rehabilitation efficacy.

Key words: type 1 neurofibromatosis, kyphoscoliosis, apex of the deformity, thermal and pain sensitivity, skin, paravertebral muscles

Введение

Нейрофиброматоз (НФ) — наследственное заболевание, поражающее кожу, нервную ткань, костные и мягкотканые структуры [1, 2]. В 25–50 % случаев НФ 1-го типа (НФ-1, болезнь Реклингхаузена, периферический НФ) проявляется кифосколиотической деформацией позвоночника [1, 3, 4]. Особенности данных деформаций — ранняя манифестация и быстрое прогрессирование [5, 6]. Без коррекции дефор-

маций развиваются необратимые сердечно-легочные и неврологические нарушения, предотвратить которые может только своевременное хирургическое вмешательство [7, 8]. При обосновании методик задней торакопластики, прогнозе консолидации раны и планировании реабилитационных мероприятий необходимо учитывать особенности морфофункционального состояния мягких тканей в области предполагаемого оперативного вмешательства [9].

В литературе уделяется мало внимания структурно-функциональным особенностям мягких тканей в области хирургического вмешательства (на вершине деформации) у больных кифосколиозом на фоне НФ-1 [10–12].

Цель работы. Анализ морфологических изменений паравертебральных мышц и кожи спины в проекции вершины деформации и оценка кожной чувствительности при НФ-1 у пациентов с кифосколиозом.

Материалы и методы

Были обследованы 10 пациентов (5 мужского пола) с кифосколиозом на фоне НФ-1 в возрасте 9–24 лет (средний возраст $16,0 \pm 1,9$ года). Вертебральный синдром был представлен дугой в шейно-грудном отделе позвоночника в 2 случаях, дугой в грудопоясничном отделе – в 8. Величина деформации позвоночника была в пределах от 50 до 140° (в среднем $98,0 \pm 12,2^\circ$) по Cobb [13]. Исследование одобрено комитетом по этике РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова и проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации. Родители или законные представители несовершеннолетних пациентов подписали информированное добровольное согласие на проведение диагностических исследований.

Всем пациентам осуществляли гистологический анализ биоптата кожи, взятого в проекции вершины деформации при выполнении доступа к задним отделам позвоночного столба в ходе хирургического лечебного вмешательства с использованием световой и сканирующей электронной микроскопии.

Фрагменты кожного покрова фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина с последующей дегидратацией и заливкой части материала в парафин, а также пропиткой другой части камфеном (3,3-диметил-2-метиленбицикло-[1,2,2]-гептан) и высушиванием на воздухе в беспыльных условиях. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Массону, импрегнировали нитратом серебра по Рассказовой. Морфологические исследования кожи выполняли с использованием электронного сканирующего микроскопа JSM-840 (Jeol, Япония), аппаратно-программного комплекса «ДиаМорф» (Россия) на базе светового фотомикроскопа фирмы Opton (Германия), программы-анализатора цифровых изображений «ВидеоТест-Мастер-Морфология» (Россия).

Температурно-болевую чувствительность исследовали электрическим эстезиометром (термистор фирмы EPCOS Inc. (Германия)) с одновременной регистрацией температуры кожи (Termostar (Nihon Kohden, Япония)). Измерения проводили симметрично справа и слева в области дерматомов, соответствующих вершине деформации позвоночника.

Для морфологического анализа паравертебральных мышц во время операции брали биоптат в проек-

ции вершины деформации. Биоптат фиксировали в 10 % нейтральном формалине с последующей гистологической проводкой и заливкой в парафин. Изготовленные на микротоме Brooma-2218 (ЛКВ, Швеция) срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону и трихромным методом по Массону. Препараты исследовали с помощью светового микроскопа Opton (Германия), встроенной фотокамеры и аппаратно-программного комплекса «ДиаМорф» (Россия) в программе Color.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета для анализа данных Microsoft Excel 2010 и программы Attestat 2001 [14].

Для определения нормальности распределения выборки использовали критерий Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественных показателей для парных сравнений применяли t-критерий Стьюдента. В остальных случаях использовали непараметрические методы (для анализа несвязанных выборок – критерий Манна–Уитни, для оценки различий между связанными выборками – критерий Вилкоксона). Результаты считали статистически значимыми при $p > 0,05$.

Результаты

В биоптатах кожи спины в проекции вершины деформации у всех пациентов были выявлены структурные изменения: уменьшение толщины эпидермиса и дермы, сложенность рельефного рисунка (рис. 1а), пигментация клеток базального слоя эпидермиса, уплотнение волокнистого остова сосочкового и сетчатого слоев дермы (рис. 1б), фиброз просветов отдельных сосудов (рис. 1в). Отмечена гиперемия большей части микрососудов. В периваскулярных пространствах обнаружены воспалительные инфильтраты (рис. 1г). Выявлены гистоструктурные изменения стенок артерий крупного и среднего калибров (см. рис. 1в), изменение соотношения мышечно-соединительно-тканых компонентов, нарушение пространственной ориентации клеток и волокон, частичное разрушение внутренней эластической мембраны. В отдельных нервах кожи отмечены отек периневрального пространства, нарушение ориентации нервных волокон в стволах, разделение их массивными фиброзными перегородками (рис. 1д). В отдельных участках поперечных срезов нервов обнаружен липоматоз. В некоторых ветвях нервов кожи доминировали фибробласты и, в меньшей степени, клетки шванновского типа среди участков выраженного фиброза, в отдельных отрезках кожных нервов – дезориентированные шванноподобные клетки. В некоторых крупных нервах кожи – грубые структурные изменения с деструкцией большей части нервных волокон. В дерме – деструктурированные свободные нервные окончания (рис. 1е).

Тепловая чувствительность в области дерматомов Th6, Th7, Th8, Th9 и Th10 во всех случаях была

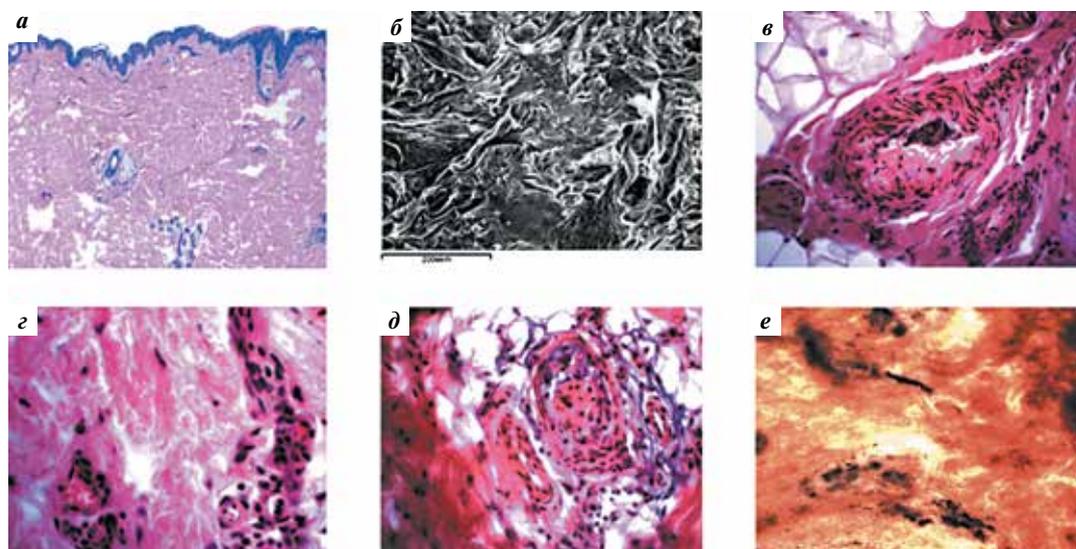


Рис. 1. Биоптат кожи спины на вершине деформации пациента с нейрофиброматозом 1-го типа: а – гистоструктура кожного покрова (окраска гематоксилином и эозином, $\times 1,5$); б – участок фиброза сосочкового слоя дермы (сканирующая электронная микроскопия, $\times 250$); в – изменение сосудистых стенок и фиброзирование просвета сосудов артериального типа (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$); г – воспалительный инфильтрат по ходу микрососудов (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$); д – замещение нервных волокон фиброзной тканью в нерве кожи, признаки липоматоза (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); е – деструкция свободных нервных окончаний в сетчатом слое дермы (импрегнация серебром по Рассказовой, $\times 400$)

Fig. 1. Biopsy sample of the skin of the back at the apex of the deformity in patient with type 1 neurofibromatosis: a – skin histological structure (hematoxylin and eosin staining, $\times 1.5$); б – fibrosis area in papillary dermis (scanning electron microscopy, $\times 250$); в – changes in vessel walls and fibrosis of vessels of arterial type (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$); г – inflammatory infiltrate along microvessels (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$); д – replacement of nerve fibers with fibrotic tissue in a skin nerve, lipomatosis symptoms (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$); е – destruction of free nerve endings in reticular dermis (silver impregnation per Rasskazova method, $\times 400$)

Таблица 1. Нарушения температурно-болевой чувствительности при нейрофиброматозе 1-го типа в дерматомах (количество каждого дерматома – 16) на вершине деформации

Table 1. Abnormalities in thermal and pain sensitivity in dermatomes (number of dermatomes – 16) at the apex of the deformity in type 1 neurofibromatosis

Дерматом Dermatome	Тепловая чувствительность, % Thermal sensitivity, %			Болевая чувствительность, % Pain sensitivity, %	
	порог в норме normal threshold	порог повышен increased threshold	отсутствует absent	порог в норме normal threshold	порог повышен increased threshold
Th5	17	50	33	25	75
Th6	0	75	25	8	92
Th7	0	67	33	0	100
Th8	0	83	17	0	100
Th9	0	100	0	0	100
Th10	0	58	42	0	100

изменена (табл. 1): в $72,2 \pm 7,4$ % случаев пороги тепла были повышены на $3-8$ °C ($p < 0,01$) (табл. 2), в $27,8 \pm 4,5$ % случаев тепловая чувствительность не определялась. В дерматоме Th5 в 17 % случаев пороги тепла были в норме, в 50 % – повышены, в 33 % – тепловая чувствительность отсутствовала.

Болевая чувствительность в дерматомах Th7, Th8, Th9 и Th10 (см. табл. 1) в 100 % случаев имела пороги выше нормы (на $2-8$ °C; $p < 0,05$) (см. табл. 2). В дерматомах Th5 и Th6 в 8 и 25 % случаев соответ-

венно регистрировались нормальные пороги боли, в остальных случаях они были повышены (на $2-5$ °C; $p < 0,05$).

Исследование паравертебральных мышц больных кифосколиозом на фоне НФ-1 показало, что во всех случаях основным изменением был выраженный фиброз в большинстве мышечных пучков эндо- и перимизия (рис. 2а, б), поля адипоцитов, заместивших мышечные волокна (жировое замещение ткани). В биоптатах обнаружена разнокалиберность диаметров

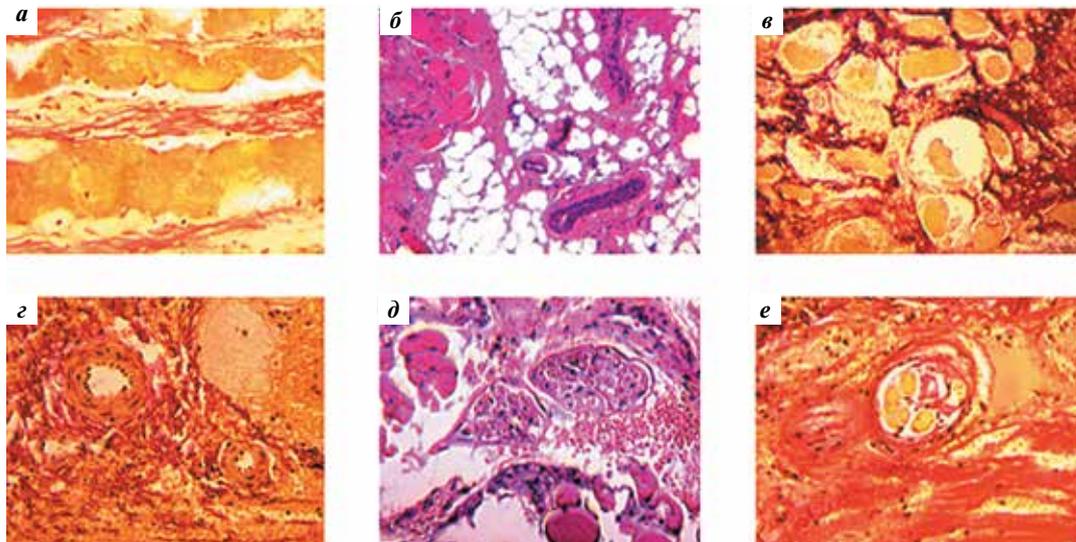


Рис. 2. Биоптат паравертебральной мышцы пациента с нейрофиброматозом 1-го типа. Парафиновые срезы (объектив $\times 16,0$; окуляр $\times 12,5$): а – мышечные волокна с единичными ядрами, разрастание соединительной ткани (окраска по Ван-Гизону); б – жировое замещение мышечной ткани, уменьшение просвета сосудов артериолярного звена (окраска по Ван-Гизону); в – дегенерирующие мышечные волокна, атрофия мышечных волокон, интерстициальный фиброз (окраска по Массону); г – суженная артерия с фиброзом адвентициального слоя, расширенная венула с истонченной сосудистой стенкой (окраска по Ван-Гизону); д – фиброз внутримышечных нервных стволиков, аксонопатия нервных волокон (окраска гематоксилином и эозином); е – нервно-мышечное веретено в разросшейся соединительной ткани (окраска по Ван-Гизону)

Fig. 2. Biopsy sample of paravertebral muscle in patient with type 1 neurofibromatosis. Paraffin sections (field lens $\times 16.0$; eye lens $\times 12.5$): a – muscle fibers with single nuclei, connective tissue expansion (Van Giezon's stain); б – fatty infiltration of muscle tissue, stenosis of arterial blood vessels (Van Giezon's stain); в – degenerating muscle fibers, atrophy of muscle fibers, interstitial fibrosis (Masson's trichrome stain); г – stenosis of an artery with adventitious layer fibrosis, dilated venule with thinned vessel wall (Van Giezon's stain); д – fibrosis of intramuscular nerve trunks, axonopathy of nerve fibers (hematoxylin and eosin staining); е – muscle spindle in expanded connective tissue (Van Giezon's stain)

Таблица 2. Изменение температурно-болевого чувствительности ($M \pm m$) в дерматомах (количество каждого дерматома $n = 16$), соответствующих вершине деформации позвоночника, у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа и тяжелой формой кифосколиоза

Table 2. Changes in thermal and pain sensitivity ($M \pm m$) in dermatomes (number of dermatomes $n = 16$) corresponding to the apex of the spine deformity in patients with type 1 neurofibromatosis and severe kyphoscoliosis

Дерматом Dermatome	Температура кожи, °С Skin temperature, °C	Тепловая чувствительность, °С Thermal sensitivity, °C		Болевая чувствительность, °С Pain sensitivity, °C	
		порог в норме normal threshold	порог повышен increased threshold	порог в норме normal threshold	порог повышен increased threshold
Th5	$34,6 \pm 0,3$	$34,4 \pm 0,7$ ($n = 2$)	$40,8 \pm 0,6^*$	$42,3 \pm 0,3$ ($n = 4$)	$45,2 \pm 0,5^*$
Th6	$34,5 \pm 0,2$	–	$40,5 \pm 0,6^*$	43,0	$46,0 \pm 0,6^*$
Th7	$34,5 \pm 0,3$	–	$41,8 \pm 0,7^*$	–	$46,4 \pm 0,5^*$
Th8	$34,2 \pm 0,3$	–	$40,7 \pm 0,4^*$	–	$45,6 \pm 0,4^*$
Th9	$34,6 \pm 0,3$	–	$42,1 \pm 0,4^*$	–	$46,8 \pm 0,5^*$
Th10	$34,8 \pm 0,3$	–	$42,7 \pm 0,8^*$	–	$46,8 \pm 0,5^*$

*Достоверность отличия показателей от уровня нормы, $p < 0,01$.

Примечание. В скобках указано количество дерматомов, в которых отсутствует чувствительность.

*Significance of changes compared to the normal level, $p < 0.01$.

Note. Number of dermatomes without sensitivity is presented in parenthesis.

мышечных волокон округлой формы, содержащих немногочисленные мелкие ядра; выявлены атрофированные волокна и мышечные волокна, подвергнутые дегенеративным изменениям (рис. 2в).

Сосуды артериолярного звена имели суженные просветы, с существенно утолщенным адвентициаль-

ным слоем, представленным рыхлой соединительной тканью, содержащей фибробласты, гистиоциты и другие клеточные и волокнистые структуры. Венулярное звено было представлено расширенными тонкостенными сосудами, что обуславливало повсеместные геморрагии (рис. 2г).

Во внутримышечных нервных стволиках выявлены признаки аксонопатии нервных волокон, которые были разделены утолщенными соединительнотканями перегородками (рис. 2*д*). В патоморфологически измененной мышечной ткани обнаружены сохраненные нервно-мышечные веретена (рис. 2*е*).

Таким образом, у больных НФ-1 в паравертебральных мышцах на вершине деформации позвоночника выявлены следующие патоморфологические нарушения: 1) выраженный фиброз; 2) атрофия и дегенерация мышечных волокон без признаков регенерации; 3) жировая дегенерация; 4) фиброз адвентициальной оболочки сосудов артериолярного звена; 5) расширенные тонкостенные сосуды веноулярного звена, обуславливающие обширные гемorragии; 6) фиброз внутримышечных нервных стволиков с признаками аксонопатии нервных волокон.

Обсуждение

В научных публикациях, посвященных НФ-1, приводятся данные о частоте, эпидемиологии, этиопатогенезе, клинических проявлениях, диагностических критериях, вариантах течения и методах лечения при кифосколиозе [1–4, 15–18]. Оценке состояния структур и тканей в области предполагаемого оперативного лечения кифосколиоза уделяется недостаточное внимание, что приводит к нежелательным осложнениям [2, 7, 12, 19].

Представленные результаты гистологических исследований выявили патоморфологические изменения в паравертебральных мышцах и кожных покровах в проекции вершины деформации, которые необходимо учитывать при оперативной коррекции кифосколиоза у этой категории больных.

Обнаруженное истончение эпидермиса и дермы, выраженная деструкция нервных окончаний и сосудистого русла подтверждают данные литературы о необходимости включать эти изменения в категорию факторов риска послеоперационных кровотечений при наличии гиперемии микрососудов, развития пролежней и пониженного репаративного потенциала кожных покровов [20, 21].

Выявленные деструктивные изменения кожи в области сколиотической деформации у больных НФ-1 согласуются с данными литературы [22–24]. У пациентов с дисплазией соединительной ткани, как правило, формируются келоидные рубцы после травм и оперативных вмешательств [22]. Ряд исследователей констатировали истончение кожи, ее вялость, наличие геморрагических проявлений [23–25], а также избыток пигментных клеток в дерме и эпидермисе при некоторых вариантах дисплазии соединительной ткани [22].

Исследование температурно-болевого чувствительности позволяет оценить сохранность функций сенсорной системы кожной чувствительности, ее компенса-

торно-адаптивные возможности. У всех обследованных пациентов с НФ-1 до операции температурно-болевого чувствительность была нарушена. Негативные изменения проявлялись в виде гипестезии и термоанестезии. Данные нарушения в проекции вершины деформации могут быть обусловлены патоморфологическими изменениями в структурах кожи (эпидермисе, дерме, сосудах, нервах кожи и свободных нервных окончаниях), а также нарушением функции задних корешков спинного мозга [26], аномалиями дурального мешка, внутриканальными нейрофибромами, деформацией позвоночника, которая способствует натяжению спинного мозга и его корешков, и соответственно, деформации спинномозговых ганглиев и усугублению нарушенной функции [5, 27].

В норме структура мышцы представлена мышечными волокнами полигональной формы с нормальным расположением ядер, прослойками эндо- и перимизия, сосудами артериолярного звена с циркулярно ориентированными гладкомышечными клетками и нормальными просветами [28]. В нашем исследовании у больных НФ-1 в паравертебральных мышцах были выявлены фиброз, атрофия и дегенерация мышечных волокон, что свидетельствует о перерождении мышечной ткани по типу замещения с последующей функциональной несостоятельностью.

Таким образом, нарушение полноценной иннервации и кровоснабжения мягких тканей в области деформации позвоночника с деструкцией нервных и сосудистых структур приводит к изменениям, влияющим на реализацию репаративных процессов при оправданных повреждениях тканей при оперативном вмешательстве, вплоть до развития некротических изменений.

Заключение

У больных кифосколиозом при НФ-1 состояние мягких тканей на вершине деформации имеет ряд гипопластических и дегенеративных структурных изменений, связанных с нарушением полноценной иннервации и кровоснабжения кожи и мышц. Изменение температурно-болевого чувствительности с развитием гипестезии и термоанестезии выявлено у всех обследованных пациентов в проекции вершины деформации позвоночника. Полученные результаты позволяют обоснованно выбирать оптимальную методику задней торакопластики, планировать реабилитационные мероприятия, прогнозировать консолидацию послеоперационной раны, а также определять диапазон коррекции деформации позвоночника у данной категории больных.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование исследования

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Crawford A.H., Herrera-Soto J. Scoliosis associated with neurofibromatosis. *Orthop Clin North Am* 2007;38(4):553–62. DOI: 10.1016/j.ocl.2007.03.008. PMID: 17945135.
- Михайловский М.В., Зайдман А.М., Лебедева М.Н. Хирургическая коррекция деформаций позвоночника при нейрофиброматозе: опыт применения CDI. *Хирургия позвоночника* 2008;(3):8–15. [Mikhaylovskiy M.V., Zaydman A.M., Lebedeva M.N. Surgical correction of spine deformity in neurofibromatosis: experience in CDI application. *Khirurgiya pozvonochnika = Spine Surgery* 2008;(3):8–15. (In Russ.)].
- Akbarnia B.A., Gabriel K.R., Beckman E., Chalk D. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine* 1992;17(8):S244–8. PMID: 1523507.
- Tsirikos A.I., Saifuddin A., Noordeen M.H. Spinal deformity in neurofibromatosis type-1: diagnosis and treatment. *Eur Spine J* 2005;14(5):427–39. DOI: 10.1007/s00586-004-0829-7. PMID: 15712001.
- Vitale M.G., Guha A., Skaggs D.L. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis in children: an update. *Clin Orthop Relat Res* 2002;(401):107–18. PMID: 12151887.
- Feldman D.S., Jordan C., Fonseca L. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis type 1. *Am Acad Orthop Surg* 2010;18(6):346–57. PMID: 20511440.
- Winter R.B., Moe J.H., Bradford D.S. et al. Spine deformity in neurofibromatosis. A review of one hundred and two patients. *J Bone Joint Surg Am* 1979;61(5):677–94. PMID: 110813.
- Trigui M., Ayadi K., Sakka M. et al. Orthopaedic manifestations of Von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Press Med* 2011;40(3):152–62. DOI: 10.1016/j.lpm.2010.09.025. PMID: 21074351.
- Горбач Е.Н., Щурова Е.Н., Кобызев А.Е. и др. Состояние температурно-болевой чувствительности и морфологические особенности кожи спины у больных идиопатическим сколиозом III–IV степени. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 2015;101(3): 349–59. [Gorbach E.N., Shchurova E.N., Kobyzev A.E. et al. State of thermal pain sensitivity and morphological characteristics of back skin in patients with grade III–IV scoliosis. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova = I.M. Sechenov Physiological Journal* 2015;101(3): 349–59. (In Russ.)]. PMID: 26016328.
- McCarroll H.R. Clinical manifestations of congenital neurofibromatosis. *J Bone Joint Surg Am* 1950;32-A(3):601–17. PMID: 15428484.
- Gould D.B., Phalan F.C., Breedveld G.J. et al. Mutations in *Co14al* cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. *Science* 2005;308(5725):1167–71. DOI: 10.1126/science.1109418. PMID: 15905400.
- Щурова Е.Н., Горбач Е.Н., Очирова П.В., Рябых С.О. Исследование кожной чувствительности и морфологической структуры кожи спины у пациентов с кифосколиозом на фоне нейрофиброматоза 1-го типа. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2016;1(4):548–54. [Shchurova E.N., Gorbach E.N., Ochirova P.V., Ryabikh S.O. Study of skin sensitivity and morphological structure of back skin in patients with kyphoscoliosis with underlying type 1 neurofibromatosis. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research* 2016;1(4):548–54. (In Russ.)].
- Cobb J.R. The problem of the primary curve. *J Bone Joint Surg Am* 1958; 40-A(3):507–10. PMID: 13539079.
- Гайдышев И.П. Анализ и обработка данных. Специальный справочник. СПб.: Питер, 2001. 145 с. [Gaydyshev I.P. Data processing and analysis. Technical Guidelines. Saint Petersburg: Piter, 2001. 145 p. (In Russ.)].
- Acosta M.T., Gioia G.A., Silva A.J. Neurofibromatosis type 1: new insights into neurocognitive issues. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6(2):136–43. PMID: 16522267.
- Шнайдер Н.А. Нейрофиброматоз 1-го типа: этиопатогенез, клиника, диагностика, прогноз. *Международный неврологический журнал* 2007;(5):162–8. [Shnyder N.A. Type 1 neurofibromatosis: etiopathogenesis, clinical picture, diagnostics, prognosis. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal = International Neurological Journal* 2007;(5):162–8. (In Russ.)].
- Михайловский М.В., Суздалов В.А., Долотин Д.Н. Ближайшие результаты хирургической коррекции инфантильных сколиотических деформаций на почве нейрофиброматоза 1-го типа. *Хирургия позвоночника* 2011;(2):19–22. [Mikhaylovskiy M.V., Suzdalov V.A., Dolotin D.N. Short-term results of surgical correction of infantile scoliosis associated with neurofibromatosis type 1. *Khirurgiya pozvonochnika = Spine Surgery* 2011;(2):19–22. (In Russ.)].
- Васюра А.С., Новиков В.В., Михайловский М.В. и др. Хирургическое лечение деформаций позвоночника на почве нейрофиброматоза 1-го типа с применением транспедикулярной фиксации. *Хирургия позвоночника* 2011;(3):38–45. [Vasyura A.S., Novikov V.V., Mikhaylovskiy M.V. et al. Surgical treatment of spinal deformities associated with type I neurofibromatosis using transpedicular fixation. *Khirurgiya pozvonochnika = Spine Surgery* 2011;(3):38–45. (In Russ.)].
- Hsu L.C., Lee P.C., Leong J.C. Dystrophic spinal deformities in neurofibromatosis. Treatment by anterior and posterior fusion. *J Bone Joint Surg Br* 1984;66(4):495–9. PMID: 6430906.
- Liu M.N., Grimm D.R., Teodoroescu V. et al. Transcutaneous oxygen tension in subjects with tetraplegia with and without pressure ulcer: a preliminary report. *J Rehabil Res Dev* 1999;36(3):202–6. PMID: 10659803.
- Кулабуков В.В., Животнева И.В. Пролечни: новое в лечении и профилактике. *Медицинская сестра* 2012;(7):45–6. [Kulabuknov V.V., Zhivotneva I.V. Bedsores: New approaches for prevention and treatment. *Meditinskaya sestra = Nurse* 2012;(7):45–6. (In Russ.)].
- Кадурин Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2009. 704 с. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. Guidelines for doctors. Saint Petersburg: Elbi-SPb, 2009. 704 p. (In Russ.)].
- Reidy J.P. Cutis hyperelastica (Ehlers-Danlos) and cutis laxa. *Br J Plast Surg* 1963;16:84–94. PMID: 13973774.
- Lewis A.J., Ongley P.A., Kincaid O.W., Ritter D.G. Supravalvular aortic stenosis. Report of a family with peculiar somatic features and normal intelligence. *Dis Chest* 1969;55(5):372–9. PMID: 5780776.
- Анисимова Е.Л., Бабурова Е.М. Геморрагические телеангиэктазии как проявление соединительнотканной дисплазии. *Терапевтический архив* 1987;(6):66–7. [Anisimova E.L., Baburova E.M. Hemorrhagic telangiectasias as a results of connective tissue dysplasia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 1987;(6):66–7. (In Russ.)].
- Ruggieri M., Polizzi A., Salpietro V. et al. Spinal neurofibromatosis with central

- nervous system involvement in a set of twin girls and a boy: further expansion of the phenotype. *Neuropediatrics* 2013;44(5):239–44.
DOI: 10.1055/s-0033–1343350.
PMID: 23780384.
27. Михайловский М. В. Деформации позвоночника при нейрофиброматозе: обзор литературы. *Хирургия позвоночника* 2005;(3):45–55.
[Mikhaylovskiy M. V. Spine deformities in neurofibromatosis: review of the literature. *Khirurgiya pozvonochnika = Spine Surgery* 2005;(3):45–55. (In Russ.)].
28. Филимонова Г. Н., Кобызев А. Е., Краснов В. В. Морфологические особенности малой поясничной мышцы при моделировании сколиотической деформации поясничного отдела позвоночного столба. *Успехи современного естествознания* 2014;(9):28–33.
[Filimonova G. N., Kobyzev A. E., Krasnov V. V. Morphological features of m. psoas minor in modeling scoliotic deformity of the lumbar spine. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Advances in Current Natural Sciences* 2014;(9):28–33. (In Russ.)].

Анализ первичной диагностики наследственных моторно-сенсорных нейропатий в Республике Башкортостан

Е.В. Сайфуллина¹, Р.В. Магжанов¹, И.М. Хидиятова², Э.К. Хуснутдинова²

¹Кафедра неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

²ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН»; Россия, Республика Башкортостан, 450054 Уфа, проспект Октября, 71

Контакты: Елена Владимировна Сайфуллина riledin@mail.ru

Введение. Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН, болезнь Шарко–Мари–Тута) – генетически гетерогенная и клинически полиморфная группа заболеваний с преимущественным поражением периферической нервной системы. Правильная первичная диагностика этих заболеваний является отправной точкой для планирования дальнейшей молекулярно-генетической диагностики.

Цель исследования. Анализ первичной диагностики НМСН для дальнейшего совершенствования специализированной медико-генетической помощи пациентам и их семьям.

Материалы и методы. Мы провели анализ 260 первичных диагнозов пациентов, направленных на консультацию к нейрогенетику и взятых на учет с диагнозом НМСН в Медико-генетической консультации за период с 1970 по 2016 г.

Результаты. Всего зарегистрировано 17 вариантов направительных диагнозов пациентов с НМСН, которые были подразделены на 3 подгруппы: наследственные заболевания нервной и нервно-мышечной систем, другие заболевания нервной системы, заболевания других систем. Правильный диагноз был указан чуть более чем в половине (58,1 %) всех случаев первичных направлений. Самым частым (10,8 %) ошибочным направительным диагнозом пациентов с НМСН оказалась болезнь Фридрейха. Большинство ошибочных направительных диагнозов могло быть уверенно исключено на стадии первичной клинической диагностики или после проведения электромиографии. В целом за наблюдаемый период возрос процент правильных направительных диагнозов, а также существенно уменьшился спектр ошибочных диагнозов, что свидетельствует о повышении информированности врачей о НМСН.

Заключение. Для дальнейшего улучшения диагностики НМСН практическим врачам необходимо уделять большее внимание анализу семейного анамнеза с клиническим осмотром всех доступных родственников пробанда.

Ключевые слова: наследственная моторно-сенсорная нейропатия, болезнь Шарко–Мари–Тута, дифференциальная диагностика

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-1-37-42

Analysis of primary diagnostics of hereditary motor and sensory neuropathies in the Republic of Bashkortostan

E. V. Saifullina¹, R. V. Magzhanov¹, I. M. Khidiyatova², E. K. Khusnutdinova²

¹Department of Neurology with Courses on Neurosurgery and Medical Genetics, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Republic of Bashkortostan, Russia;

²Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Scientific Center of the RAS; 71 Oktyabrya Prospekt, Ufa 450054, Republic of Bashkortostan, Russia

Background. Hereditary motor and sensory neuropathies (HMSN, Charcot–Marie–Tooth disease) form genetically heterogenous and clinically polymorphic group of diseases which predominantly affect peripheral nervous system. Correct primary diagnostics of these diseases is a starting point for planning subsequent molecular and genetic diagnostics.

Objective. Analysis of primary diagnostics of HMSN for subsequent improvement of specialized medical and genetic help for patients and their families.

Materials and methods. We analyzed 260 primary diagnoses of patients referred to a neurogeneticist for consultation and registered in the Genetics Consultation Clinic with the diagnosis of HMSN between 1970 and 2016.

Results. A total of 17 variants of referral diagnoses of patients with HMSN were identified. They can be divided into 3 subgroups: hereditary diseases of the nervous and neuromuscular systems, other diseases of the nervous system, diseases of other systems. A correct diagnosis was listed in a little more than half (58.1 %) of all cases of primary referrals. The most common (10.8 %) erroneous referral diagnosis of patients with HMSN was Friedreich's ataxia. Most of erroneous referral diagnoses could be confidently ruled out at the stage of primary clinical diagnosis and after electroneuromyography. Altogether, in the observed period percentage of correct referral diagnoses increased while the specter of erroneous diagnoses decreased significantly which attests to increased doctors' awareness of HMSN.

Conclusion. In order to improve HMSN diagnostics doctors should pay more attention to analysis of family medical history and perform a clinical examination of all proband's available relatives.

Key words: hereditary motor and sensory neuropathy, Charcot–Marie–Tooth disease, differential diagnosis

Введение

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН, болезнь Шарко–Мари–Тута) являются генетически гетерогенной и клинически полиморфной группой заболеваний с преимущественным поражением периферической нервной системы [1]. Чаще всего НМСН манифестируют в 1–2-м десятилетиях жизни со слабости и уменьшения объемов мышц стоп и голей, изменения формы стопы, реже – с боли в ногах. В развернутой клинической картине болезни представлены основные симптомы в виде двигательных расстройств, чувствительных и вегетативно-трофических нарушений в дистальных отделах конечностей и деформации стоп. К дополнительным симптомам заболевания относятся сенситивная атаксия, постуральный тремор, нистагм, в редких случаях описаны снижение слуха, сколиоз [2, 3]. В классификации НМСН учтены электрофизиологические характеристики, тип наследования и молекулярно-генетический дефект [4]. Данные электронейромиографии (ЭНМГ), а именно показатели скорости распространения возбуждения (СРВ) по двигательным волокнам срединных нервов, позволяют выделить демиелинизирующий (НМСН 1-го типа, СРВ < 38 м/с) и аксональный тип (НМСН 2-го типа, СРВ > 38 м/с) [5], а также промежуточные варианты НМСН [6]. Среди основных типов НМСН встречаются аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и X-наследуемые формы. Каждый из основных типов подразделяется на несколько десятков генетических подтипов. Наиболее точным методом диагностики НМСН является молекулярно-генетический анализ, но с учетом уже известного науке количества генов болезни (их описано около 80 [7, 8]) понятно, что поиск патогенной мутации в конкретном случае болезни может оказаться трудоемким и дорогостоящим. Для планирования и осуществления молекулярно-генетического анализа особую важность приобретает правильная первичная клиническая диагностика НМСН, которая не вызывает существенных затруднений у подготовленных специалистов-неврологов в случаях доминантно наследуемых форм, но может оказаться весьма сложной в спорадических случаях или случаях с неясным семейным анамнезом. Необходимо помнить о том, что пациенты помимо невролога нередко обращаются к другим специалистам – терапевту, ортопеду, которые не всегда могут заподозрить невральную природу поражения и правильно определить дальнейшую тактику обследования больного.

Сотрудниками Медико-генетической консультации (МГК) Республиканского перинатального центра (ранее на базе Республиканской клинической больницы (РКБ) им. Г.Г. Куватова) на протяжении более 40 лет ведется учет и динамическое наблюдение за пациентами с НМСН, направляемыми неврологами из районов и городов Республики Башкортостан. Для систематизации получаемых данных используется автоматизированный

регистр пациентов с НМСН [9]. В последние годы в сотрудничестве с молекулярными генетиками Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН во многих семьях с НМСН удалось верифицировать диагноз определенного генетического подтипа заболевания.

Цель исследования. Анализ первичной диагностики НМСН у пациентов, направленных в МГК в период с 1970 по 2016 г., для дальнейшего совершенствования специализированной медико-генетической помощи пациентам и их семьям.

Материалы и методы

Мы провели анализ 260 первичных диагнозов пациентов, направленных на консультацию к нейрогенетику и поставленных на учет в МГК с диагнозом НМСН в период с 1970 по 2016 г. У 177 больных был установлен диагноз НМСН 1-го типа, у 62 – НМСН 2-го типа. В 21 случае установить тип НМСН не удалось из-за отсутствия в представленном заключении ЭНМГ цифровых значений СРВ по двигательным волокнам срединных нервов; возможность проведения повторной ЭНМГ была исключена (в 9 случаях из-за отказа пациентов, в 12 случаях из-за их смерти). ДНК-диагностика была выполнена у 108 больных НМСН 1-го типа и у 12 пациентов с НМСН 2-го типа. Проводилась оценка всего спектра направительных диагнозов и его изменений на протяжении указанного временного промежутка, а также сравнение количества ошибочных диагнозов у пациентов с НМСН 1-го и 2-го типов, оформленных специалистами-неврологами из районных поликлиник, поликлиник г. Уфы и других городов республики, а также неврологами поликлиники РКБ им. Г.Г. Куватова.

Результаты и обсуждение

Количество доступных для анализа направлений оказалось почти в 3 раза меньше числа всех пациентов с НМСН ($n = 640$), взятых на учет в МГК за указанный временной промежуток. Это объясняется тем, что помимо официально направляемых в МГК пациентов часть больных были осмотрены и взяты на учет без общепринятого оформления направительного диагноза, особенно в период с 2011 по 2016 г. (выездные консультации нейрогенетиков проводились в стационарах и поликлиниках г. Уфы, других городов и районов республики). Значительная часть пациентов была выявлена по результатам семейного скрининга, так как НМСН часто протекают в виде стертых форм или даже субклинических случаев.

В таблице представлены все зарегистрированные варианты направительных диагнозов пациентов, взятых на учет с диагнозом НМСН, за каждые 10 лет указанного временного периода. Всего зарегистрировано 17 вариантов направительных диагнозов пациентов с НМСН, которые были подразделены на 3 подгруппы: наследственные заболевания нервной и нервно-мышечной систем, другие заболевания нервной системы,

Направительные диагнозы пациентов с наследственными моторно-сенсорными нейропатиями в период с 1970 по 2016 г.
Referral diagnoses of patients with hereditary motor and sensory neuropathies between 1970 and 2016

Диагноз Diagnosis	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)					
	1970–1980	1981–1990	1991–2000	2001–2010	2011–2016	Всего
Наследственные заболевания нервной и нервно-мышечной систем Hereditary diseases of the nervous and neuromuscular systems						
Наследственные моторно-сенсорные нейропатии, в том числе синдромы Русси–Леви и Дежерина–Сотта Hereditary motor and sensory neuropathies including Roussy–Lévy and Dejerine–Sottas syndromes	7 (29,2)	35 (47,3)	35 (58,3)	64 (78,2)	10 (50,0)	151 (58,1)
Болезнь Фридрейха Friedreich's ataxia	5 (20,7)	7 (9,4)	8 (13,3)	7 (8,5)	1 (5,0)	28 (10,8)
Прогрессирующая мышечная дистрофия/миопатия Progressive muscular dystrophy/myopathy	6 (25,0)	8 (10,8)	4 (6,6)	–	–	18 (6,9)
Спинальная мышечная атрофия с поздним дебютом Spinal muscular atrophy with late onset	1 (4,2)	1 (1,4)	1 (1,7)	–	–	3 (1,1)
Дистальная миопатия Distal myopathy	2 (8,3)	–	–	–	–	2 (0,8)
Болезнь Штрюмпеля Hereditary spastic paraplegia	–	–	1 (1,7)	–	–	1 (0,4)
Эссенциальный тремор Essential tremor	–	–	–	1 (1,2)	–	1 (0,4)
Для исключения наследственной патологии To rule out hereditary pathology	–	6 (8,1)	–	1 (1,2)	2 (10,0)	9 (3,5)
Другие заболевания нервной системы Other diseases of the nervous system						
Полинейропатический синдром Polyneuropathy	–	2 (2,7)	2 (3,3)	7 (8,5)	7 (35,0)	18 (6,9)
Остаточные явления перенесенной нейроинфекции (инфекционно-аллергический полиневрит) Residual effects of a neuroinfection (inflammatory-mediated neuropathy)	1 (4,2)	7 (9,4)	3 (5,0)	–	–	11 (4,2)
Сирингобульбомиелия Syringomyelia and syringobulbia	1 (4,2)	2 (2,7)	–	–	–	3 (1,1)
Рассеянный склероз Multiple sclerosis	–	2 (2,7)	–	–	–	2 (0,8)
Детский церебральный паралич/органическое заболевание нервной системы Infantile cerebral palsy/organic disease of the nervous system	1 (4,2)	1 (1,4)	1 (1,7)	1 (1,2)	–	4 (1,5)
Арахноидит/последствия арахноидита Arachnoiditis/arachnoiditis sequelae	–	2 (2,7)	–	–	–	2 (0,8)
Гипотрофия мышц голени Lower leg muscle hypotrophy	–	–	1 (1,7)	–	–	1 (0,4)
Заболевания других систем Diseases of other systems						
Врожденное заболевание опорно-двигательного аппарата Congenital disease of musculoskeletal system	–	1 (1,4)	3 (5,0)	1 (1,2)	–	5 (1,9)
Деформирующий полиартрит Primary osteoarthritis	–	–	1 (1,7)	–	–	1 (0,4)
Всего направлений Total number of referrals	24	74	60	82	20	260
из них первичные primary referrals	8	12	11	7	4	

заболевания других систем. Наличие ненаследственных заболеваний нервной и нервно-мышечной систем среди направительных диагнозов объясняется тем, что первоначально больные были направлены из районов и городов республики к неврологам РКБ им. Г.Г. Куватова, а уже затем перенаправлены к нейрогенетику, который работал в штате больницы до 2003 г. Правильный диагноз был указан более чем в половине (58,1 %) всех первичных случаев. В направительных диагнозах, оформленных в 1970–2000 гг., для обозначения НМСН использовали термины «невральная (перонеальная) амиотрофия Шарко–Мари–Тута», «болезнь Дежерина–Сотта», «болезнь Русси–Леви». В неврологической литературе термином «болезнь Дежерина–Сотта» первоначально обозначалась тяжелая демиелинизирующая нейропатия с дебютом в раннем детском возрасте [10], а термином «болезнь Русси–Леви» – форма НМСН, сочетающаяся с тремором. Позднее было показано, что причиной развития болезни Дежерина–Сотта являются мутации в генах НМСН 1-го типа или периаксина [11–14], а болезни Русси–Леви – в гене НМСН 1В типа [15]. Сегодня эти эпонимы не используются в литературе и встречаются в редких случаях для подчеркивания особенностей клинического фенотипа, но при этом не подразумевают под собой особый тип наследования или специфический генетический дефект [16].

Первичный диагноз полинейропатического синдрома был определен в подгруппу других заболеваний нервной системы. Необходимо отметить, что большинство неврологов, направляя к нейрогенетику пациента с подобной формулировкой диагноза, предполагают НМСН, как одну из самых распространенных форм наследственной полинейропатии. Если принять это во внимание, то уровень правильной первичной диагностики заболевания повысится до 65 %.

В период 1970–1980 гг. первичный диагноз оказался правильным в 29,2 % случаев. В период 2011–2016 гг. отмечается значительный рост частоты правильно установленного диагноза при первичном осмотре – 85,0 % случаев (у 50,0 % пациентов предположена НМСН и у 35,0 % – полинейропатический синдром). Данный факт свидетельствует об улучшении информированности специалистов об этом заболевании.

Общее число ошибочных диагнозов (особенно до 2000 г.) было значительно выше у практических врачей из районов республики. В первую очередь это связано с отсутствием возможности проведения ЭНМГ-исследования. После 2000 г. оснащенность клинических учреждений республики значительно возросла, что немедленно отразилось на формулировке диагноза.

Самым частым (10,8 %) ошибочным направительным диагнозом пациентов с НМСН оказалась болезнь Фридрейха – наследственная атаксия, при которой поражаются боковые и задние канатки спинного мозга, клетки мозжечка и полушарий головного мозга [17]. По клиническим проявлениям болезнь Фридрейха

сходна с НМСН по наличию дистальных мышечных гипотрофий, сухожильной арефлексии, атактического синдрома с выраженным сенситивным компонентом, деформации стоп. Дифференциальная диагностика особенно затруднена у детей с болезнью Фридрейха, у которых еще не развилась дизартрия и отсутствуют патологические стопные знаки [17]. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и не может рассматриваться в качестве вероятного диагноза в случаях с доминантным наследованием болезни.

Ошибочная диагностика мышечного заболевания (миопатии, дистальной миопатии, прогрессирующей мышечной дистрофии) или спинальной мышечной атрофии с поздним дебютом также обусловлена наличием сходных клинических проявлений: слабости и гипотрофии мышц, снижения сухожильных рефлексов. Нехарактерными симптомами для этих болезней являются расстройства чувствительности (обязательные для НМСН). Кроме этого, при большинстве миопатий, прогрессирующих мышечных дистрофий и спинальных мышечных атрофий мышечная слабость локализуется преимущественно в проксимальных отделах конечностей, а при НМСН – в дистальных [3]. Во всех этих случаях первично-мышечных заболеваний или болезней с поражением переднего рога спинного мозга проведение ЭНМГ-исследования помогает сделать правильный вывод об уровне поражения двигательной единицы. Однако рассматриваемые первичные диагнозы были оформлены до 2000 г., в период, когда доступность ЭНМГ-обследования оставляла желать лучшего.

Один (0,4 %) пациент был направлен к нейрогенетику с диагнозом болезни Штрюмпеля (наследственной спастической параплегии) – генетически гетерогенного заболевания, основная мишень которого – боковые канатки спинного мозга, что проявляется нижним центральным парепарезом. Дополнительными симптомами заболевания могут быть деформация стоп и двустороннее поражение малоберцовых нервов, что напоминает изменения при НМСН [18]. С другой стороны, описаны редкие НМСН 5-го типа, которые сочетаются с нижним центральным парепарезом [3]. В нашем случае у пациента при осмотре не выявлено клинических признаков центрального парепареза, но обнаружены симптомы моторно-сенсорной полинейропатии 2-го типа, подтвердившиеся по данным стимуляционной ЭНМГ.

Еще одним частым симптомом НМСН, как было указано выше, является постуральный тремор. В 1 (0,4 %) семейном случае НМСН наличие данного симптома привело невролога к неправильной диагностике эссенциального тремора. Позднее в этой семье была подтверждена с помощью молекулярно-генетической диагностики самая частая форма НМСН – НМСН 1А типа.

Часто НМСН приходится дифференцировать со вторичными полинейропатиями, обусловленными воздействием токсических, лекарственных и инфекционных

факторов. В 5 % случаев симптоматика у пациентов с НМСН была расценена неврологами как последствия перенесенных нейроинфекционных заболеваний, несмотря на медленно прогрессирующее течение болезни, чего не могло быть после перенесенных нейроинфекций с осложнениями.

У 2 (0,8 %) пациентов в качестве первичного диагноза на основании наличия выраженных атаксии и тремора был поставлен диагноз рассеянного склероза. Нужно подчеркнуть, что атаксия при НМСН обусловлена поражением волокон глубокой чувствительности в периферических нервах, корешках и поэтому является преимущественно сенситивной, а тремор — постуральным. В 1 из этих 2 случаев позднее была подтверждена НМСН 1X типа с новой мутацией в гене *GJB1* [19].

Сирингобульбомиелия в 3 (1,1 %) случаях оказалась направительным диагнозом у пациентов с НМСН, хотя характерные для нее чувствительные, двигательные и вегетативно-трофические нарушения указывают на спинальный и бульбарный уровни поражения, а не на поражение периферических нервов. Нужно отметить, что в 1 из этих случаев характер развития симптомов болезни и клиническая картина на раннем этапе заболевания действительно напоминали сирингомиелию. Однако при дальнейшем наблюдении с проведением ЭНМГ и нейровизуализации было предположено наличие НМСН 2-го типа, что нашло подтверждение при ДНК-исследовании с обнаружением новой мутации в гене *MFN2* [20].

Распространенный направительный диагноз «органическое заболевание центральной нервной системы» объединяет целую группу разных нозологических форм, общим для которых является первичное структурное поражение центральной нервной системы с симптоматикой церебрального уровня. Данный диагноз и тем более направительный диагноз «детский церебральный паралич» по клиническим проявлениям и анамнезу мало напоминают НМСН. В 1 (0,4 %) случае диагноз детского церебрального паралича был поставлен мальчику 10 лет с жалобами на слабость в ногах и изменение походки с 6 лет, при этом в семье было зарегистрировано несколько случаев похожего заболевания. Позднее с помощью молекулярно-генетического метода в его семье была подтверждена НМСН 1X типа, обусловленная мутацией с.259C>G (p.Pro87Ala) в гене *GJB1*. У лиц мужского пола при данном типе болезни клинические проявления начинаются раньше и достигают более выраженной степени, чем у женщин [21, 22]. В приведенном случае специалистом не были учтены возраст манифестации болезни и семейный анамнез, требовавшие обязательного осмотра всех доступных родственников пробанда.

Вариант направительного диагноза гипотрофии мышц голени характеризует отдельный симптом заболевания, причем не только НМСН, но и дистальных мио-

патий, миотонической дистрофии, а также других наследственных болезней, поэтому не может быть расценен как правильный.

С диагнозом врожденного заболевания опорно-двигательного аппарата 5 (1,9 %) пациентов были направлены к генетику ортопедами, а 1 (0,4 %) больной с диагнозом деформирующего полиартрита — первично к ревматологу поликлиники РКБ им. Г.Г. Куватова, затем к неврологу, который, в свою очередь, направил пациента к нейрогенетику. В конечном итоге у всех больных было установлено наследственное заболевание — НМСН.

При анализе частоты допущенных ошибочных диагнозов у пациентов с НМСН 1-го ($n = 177$) и 2-го ($n = 62$) типов достоверной разницы в этих 2 группах не выявлено (60 против 25; $p = 0,364$). Вариантов ошибочных направительных диагнозов у пациентов с НМСН 1-го типа оказалось 13, у больных НМСН 2-го типа — 10. Среди ошибочных направительных диагнозов, которые отмечались в обеих группах, не отмечено достоверной разницы.

Заключение

Таким образом, если оценивать весь приведенный в таблице перечень первичных диагнозов пациентов, взятых в последующем на учет с диагнозом НМСН, нужно признать, что большинство диагнозов мало напоминает болезнь Шарко—Мари—Тута и может быть исключено на стадии первичной клинической диагностики, особенно после получения результатов ЭНМГ-исследования. С другой стороны, среди этих направительных диагнозов не оказалось такого заболевания, как наследственная дистальная моторная нейропатия, имеющего клиническое сходство с НМСН, что определяет трудности дифференциальной диагностики. Единственное отличие наследственной дистальной моторной нейропатии от НМСН заключается в отсутствии поражения чувствительных волокон даже при длительном наблюдении за развитием болезни [23]. Ошибочная диагностика отмечалась практически одинаково часто у пациентов с НМСН 1-го и 2-го типов. В целом нужно признать, что информированность врачей о НМСН за наблюдаемый период значительно улучшилась: увеличился процент правильных направительных диагнозов, а также существенно уменьшился спектр ошибочных диагнозов. Для дальнейшего улучшения диагностики НМСН помимо правильной интерпретации клинической симптоматики и результатов ЭНМГ практическим врачам необходимо уделять большее внимание анализу семейного анамнеза с клиническим осмотром всех доступных родственников пробанда, который осуществить значительно легче в поликлиниках по месту проживания больных, чем в МГК.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dyck P.J., Chance P., Lebo R., Carney J.A. Hereditary motor and sensory neuropathies. In book: *Peripheral Neuropathy*. Eds. P.J. Dyck, P.K. Thomas, J.W. Griffin et al. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993. Pp. 1094–1136.
- Bird T.D. Charcot–Marie–Tooth hereditary neuropathy overview. In book: *Gene Reviews*. Eds. R.A. Pagon, M.P. Adam, H.H. Ardinger et al. Seattle: University of Washington, 1993. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1358/>.
- Hereditary motor sensory neuropathies (HMSN, CMT). Available at: <http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html> (дата обращения 31.08.2016).
- Rossor A.M., Evans M.R., Reilly M.M. A practical approach to the genetic neuropathies. *Pract Neurol* 2015;15(3):187–98. DOI: 10.1136/practneurol-2015-001095. PMID: 25898997.
- Harding A.E., Thomas P.K. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980;103(2):259–80. DOI: 10.1093/brain/103.2.259. PMID: 7397478.
- Nicholson G., Myers S. Intermediate forms of Charcot–Marie–Tooth neuropathy: a review. *Neuromolecular Med* 2006;8(1–2):123–30. DOI: 10.1385/NMM:9:1. PMID: 16775371.
- Timmerman V., Strickland A.V., Züchner S. Genetics of Charcot–Marie–Tooth (CMT) disease within the frame of the human genome project success. *Genes (Basel)* 2014;5(1):13–32. DOI: 10.3390/genes5010013. PMID: 24705285.
- Дадали Е.Л., Макаов А.Х.–М., Галкина В.А. и др. Наследственная моторно-сенсорная нейропатия, обусловленная мутацией в гене *NEFL*, в семье из Карачаево-Черкессии. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(2):47–51. [Dadali E.L., Makaov A.Kh.–M., Galkina A.V. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy, caused by mutations in the *NEFL* gene in a family from Karachaevo-Cherkessia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;6(2):47–51. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-47-51.
- Крупина Н.Б., Магжанов Р.В., Сайфуллина Е.В. База данных по наследственным моторно-сенсорным нейропатиям Республики Башкортостан. *Здравоохранение и медицинская техника* 2006;(3):46. [Krupina N.B., Magzhanov R.V., Saifullina E.V. Database of hereditary motor and sensory neuropathies of the Republic of Bashkortostan. *Zdravookhranenie i meditsinskaya tekhnika = Healthcare and Medical Devices* 2006;(3):46. (In Russ.)].
- Julião O.F. Étudesur la névritehypertrophique progressive de Déjerine-Sottas. *Arq Neuropsiquiatr* 1952;10(2):221–46. DOI: 10.1590/s0004-282x1952000200012. PMID: 12987354.
- Roa B.B., Dyck P.J., Marks H.G. et al. Dejerine–Sottas syndrome associated with point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene. *Nat Genet* 1993;5(3):269–73. DOI: 10.1038/ng1193-269. PMID: 8275092.
- Hayasaka K., Himoro M., Sawaiishi Y. et al. De novo mutation of the myelin P0 gene in Dejerine–Sottas disease (hereditary motor and sensory neuropathy type III). *Nat Genet* 1993;5(3):266–8. DOI: 10.1038/ng1193-266. PMID: 7506095.
- Timmerman V., de Jonghe P., Ceuterick C. et al. Novel missense mutation in the early growth response 2 gene associated with Dejerine–Sottas syndrome phenotype. *Neurology* 1999;52(9):1827. DOI: 10.1212/wnl.52.9.1827. PMID: 10371530.
- Boerkoel C.F., Takashima H., Stankiewicz P. et al. Periaxin mutations cause recessive Dejerine–Sottas neuropathy. *Am J Hum Genet* 2001;68(2):325–33. DOI: 10.1086/318208. PMID: 11133365.
- Planté-Bordeneuve V., Guiochon-Mantel A., Lacroix C. et al. The Roussy-Lévy family: from the original description to the gene. *Ann Neurol* 1999;46(5):770–3. PMID: 10553995.
- Parman Y., Battaloglu E., Baris I. et al. Clinicopathological and genetic study of early-onset demyelinating neuropathy. *Brain* 2004;127(Pt 11):2540–50. DOI: 10.1093/brain/awh275. PMID: 15469949.
- Bidichandani S.I., Delatycki M.B. Friedreich ataxia. In book: *Gene Reviews*. Eds. R.A. Pagon, M.P. Adam, H.H. Ardinger et al. Seattle: University of Washington, 1993. PMID: 20301458.
- Fink J.K. Hereditary spastic paraplegia overview. In book: *Gene Reviews*. Eds. R.A. Pagon, M.P. Adam, H.H. Ardinger et al. Seattle: University of Washington, 1993. PMID: 20301682.
- Сайфуллина Е.В., Магжанов Р.В., Хидиятова И.М. и др. Клинический случай новой мутации в гене коннексина 32 в семье с X-сцепленной наследственной моторно-сенсорной нейропатией. *Неврологический журнал* 2011;(4):45–7. [Saifullina E.V., Magzhanov R.V., Khidiyatova I.M. et al. Clinical case of a new mutation in connexin 32 gene in a family with X-linked hereditary motor and sensory neuropathy. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal* 2011;(4):45–7. (In Russ.)].
- Сайфуллина Е.В., Магжанов Р.В., Хидиятова И.М. и др. Клинико-генетическая характеристика пациентов с наследственными моторно-сенсорными невропатиями из Республики Башкортостан с мутациями в гене MFN2. *Неврологический журнал* 2013;(1):30–4. [Saifullina E.V., Magzhanov R.V., Khidiyatova I.M. et al. The clinical and genetic characteristics of patients with inherited motor and sensor neuropathy and gene MFN2 mutation in Republic of Bashkortostan. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal* 2013;(1):30–4. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/1560-9545-2013-18-1-30-34.
- Ionasescu V., Ionasescu R., Searby C. Correlation between connexin 32 gene mutations and clinical phenotype in X-linked dominant Charcot–Marie–Tooth neuropathy. *Am J Med Genet* 1996;63(3):486–91. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960614)63:3<486::AID-AJMG14>3.0.CO;2-I. PMID: 8737658.
- Дадали Е.Л., Шаркова И.В., Федотов В.П. и др. Клинико-генетический анализ наследственной моторно-сенсорной нейропатии IX типа (НМСН IX). *Медицинская генетика* 2004;(5):235–41. [Dadali E.L., Sharkova I.V., Fedotov V.P. et al. Clinical and genetic analysis of type IX hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN IX). *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics* 2004;(5):235–41. (In Russ.)].
- Irobi J., De Jonghe P., Timmerman V. Molecular genetics of distal hereditary motor neuropathies. *Hum Mol Genet* 2004;13:195–202. DOI: 10.1093/hmg/ddh226. PMID: 15358725.

Влияние клинических проявлений мигрени, депрессии и нарушения сна на качество жизни пациентов с хронической мигренью

К. В. Татарина^{1,2}, А. Р. Артеменко¹

¹Научно-исследовательский отдел неврологии Научно-исследовательского центра ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России;

Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ГБУЗ «Камчатская краевая больница им. А. С. Лукашевского»; Россия, 683003 Петропавловск-Камчатский, ул. Ленинградская, 112

Контакты: Карина Валерьевна Татарина doctor-karina@yandex.ru

Введение. Хронизация головной боли ассоциирована со значительным нарушением связанного со здоровьем качества жизни (КЖ). Так, пациенты с хронической мигренью по сравнению с пациентами с эпизодической мигренью имеют ниже КЖ и более дезадаптированы. Остается неясной связь между этими результатами и тяжестью заболевания, социодемографическими характеристиками и коморбидными расстройствами, такими как депрессия, тревога, нарушение сна.

Цель исследования. Оценить КЖ и выявить предикторы его нарушения у пациентов с хронической мигренью.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 160 амбулаторных пациентов с мигренью, обратившихся за специализированной помощью по поводу головной боли (ГБ). Все пациенты заполняли следующие опросники: тест по оценке влияния ГБ на КЖ (Headache Impact Test 6, HIT-6), опросник оценки дезадаптации при мигрени (Migraine Disability Assessment questionnaire, MIDAS), шкалу Бека для оценки депрессии, опросник Спилбергер–Ханина для оценки тревожности, анкету оценки субъективных характеристик сна. Использовали множественный регрессионный анализ для выявления предикторов КЖ и модель путевого анализа для определения взаимосвязей между переменными.

Результаты. Пациенты с хронической мигренью ($n = 90$) по сравнению с пациентами с эпизодической мигренью ($n = 70$) имели значительно худшее КЖ, более тяжелые клинические проявления мигрени и коморбидные нарушения. Наиболее сильная связь с КЖ установлена для показателей шкалы Бека ($\beta = 0,383$; $p < 0,001$) и анкеты оценки субъективных характеристик сна ($\beta = -0,341$; $p < 0,001$), а также для показателя MIDAS ($\beta = 0,301$; $p < 0,001$), женского пола ($\beta = 0,198$; $p < 0,001$), интенсивности ГБ ($\beta = 0,173$; $p < 0,001$), длительности приступа мигрени ($\beta = 0,169$; $p = 0,001$) и частоты ГБ ($\beta = 0,150$; $p = 0,015$). Прямое влияние на КЖ оказывали показатели депрессии, нарушения сна, дезадаптации, а также характеристики ГБ (частота, длительность, интенсивность) и фактор пола.

Заключение. Влияние депрессии и нарушения сна на КЖ является таким же сильным, как и влияние тяжелых клинических проявлений мигрени.

Ключевые слова: качество жизни, хроническая мигрень, эпизодическая мигрень, головная боль, дезадаптация, депрессия, тревога, нарушение сна, MIDAS, шкала депрессии Бека

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-1-43-53

Quality of life in patients with chronic migraine: relation to migraine severity, depression and sleep disturbances

K. V. Tatarinova^{1,2}, A. R. Artemenko¹

¹Research Department of Neurology, Research Center of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²A.S. Lukashevskiy Kamchatskiy Regional Hospital; 112 Leningradskaya St., Petropavlovsk-Kamchatsky 683003, Russia

Background. Headache chronification is associated with significant negative impact on health-related quality of life (QOL). Patients with chronic migraine have decreased QOL and increased headache-related disability, than do patients with episodic migraine. The degree to which these outcomes are connected to disease severity, to the pattern of sociodemographic and comorbidity profiles, such as depression, anxiety and sleep disturbances, are unclear.

Objective. To assess QOL and to identify predictors of its reduction in patients with chronic migraine.

Materials and methods. 160 outpatients with migraine were recruited from a headache center and completed self-report questionnaires including the Headache Impact Test 6 (HIT-6) to assess QOL, Migraine Disability Assessment (MIDAS), Beck depression inventory, Spilberger–Khanin anxiety questionnaire, and Subjective sleep characteristics assessment questionnaire (SSCA). We used multiple regression analyses to obtain QOL predictors and path analysis model to identify relationship between the variables.

Results. Patients with chronic migraine ($n = 90$) had very poor QOL, more severe migraine and comorbid disorders, than did patients with episodic migraine ($n = 70$). The strongest predictor of the QOL score was the Beck depression inventory score ($\beta = 0.383$; $p < 0.001$) and SSCA questionnaire score ($\beta = -0.341$; $p < 0.001$); followed by the MIDAS score ($\beta = 0.301$; $p < 0.001$), female gender ($\beta = 0.198$;

$p < 0.001$), headache intensity ($\beta = 0.173$; $p < 0.001$), attack duration ($\beta = 0.169$; $p = 0.001$), headache frequency ($\beta = 0.150$; $p = 0.015$). Scores of Beck depression inventory, SSCA questionnaire, MIDAS, and headache features (frequency, duration, intensity) had a direct effect on the QOL.

Conclusions. Depression and sleep disturbance appear to impair QOL as strong as the severe clinical manifestations of migraine.

Key words: quality of life, chronic migraine, episodic migraine, headache, disability, depression, anxiety, sleep disturbance, MIDAS, Beck depression inventory

Введение

Мигрень остается одним из наиболее распространенных заболеваний, частота встречаемости которого достигает 10 % в общей популяции (в Европе – 13,8 %) [1], и одной из главных причин нетрудоспособности во всем мире, занимая 1-е место среди неврологических причин нетрудоспособности [2]. По результатам оценки Глобального бремени болезней 2013 г., мигрень занимает 6-е место среди 10 ведущих медицинских причин снижения качества жизни (КЖ) населения в мире [3].

Мигрень – хроническое заболевание из группы первичных головных болей (ГБ), в большинстве случаев проявляющееся эпизодическими приступами пульсирующей односторонней ГБ продолжительностью 4–72 ч, с тошнотой и/или рвотой, повышенной чувствительностью к свету и звуку. Однако возможно прогрессирующее течение с нарастанием частоты, тяжести приступов и развитием хронической мигрени (ХМ) [4]. В соответствии с Международной классификацией расстройств, сопровождающихся ГБ (Международная классификация ГБ, МКГБ-3 бета, 2013), ХМ рассматривается как отдельная форма, проявляется ежедневной или почти ежедневной ГБ (≥ 15 дней в месяц на протяжении ≥ 3 мес), из которых ≥ 8 дней в месяц соответствуют мигрени, развивается как у пациентов с мигренью без ауры, так и с аурой [5].

ХМ встречается в общей популяции с частотой 1,4–2,2 %, характеризуется низким КЖ, быстрым развитием выраженной дезадаптации и нарушением трудоспособности, значительными материальными затратами как пациента, так и системы здравоохранения и суммарными экономическими потерями общества в целом [6, 7]. В нашей стране распространенность ХМ превышает среднемировые показатели в 3 раза (6,8 % общей популяции), а распространенность мигрени в целом – в 2 раза (20,8 % общей популяции) [8]. При этом связанные с ней суммарные затраты составляют в нашей стране около 1 трлн руб. в год [9].

У пациентов с мигренью КЖ значительно хуже по сравнению с людьми без мигрени того же возраста и пола, что показано в сравнительных исследованиях [10–14], и не всегда зависит от наличия депрессии и тревоги [15]. Среди пациентов с ХМ по сравнению с эпизодической мигренью (ЭМ) симптомы депрессии, тревоги и хронические болевые расстройства (кроме ХМ) выявляются чаще и выражены в большей степени [16–18]. Некоторые авторы ХМ и депрессию

рассматривают как факторы риска развития суицидальных мыслей и поведения [19, 20]. Изучение возможных предикторов снижения КЖ у пациентов с мигренью продемонстрировало, что наиболее значимыми оказывались депрессия и факторы, связанные с клиническими проявлениями мигрени (длительность, интенсивность и частота ГБ, ХМ и связанная с мигренью дезадаптация) [10–12, 14, 16, 21, 22].

При анализе результатов исследований было обращено внимание на вариабельность показателей КЖ у разных подгрупп пациентов с мигренью, при этом факторы, вероятно влияющие на КЖ российской популяции пациентов с диагнозом ХМ в соответствии с критериями МКГБ-3, не изучены.

Цель исследования. Оценить КЖ и выявить предикторы его нарушения у пациентов с ХМ.

Материалы исследования

В исследовании приняли участие 160 пациентов с мигренью, обратившиеся за специализированной медицинской помощью по поводу ГБ в Консультативно-диагностическое отделение Камчатской краевой больницы им. А.С. Лукашевского (г. Петропавловск-Камчатский). В 1-ю группу (основную) вошли 90 пациентов с ХМ (средний возраст 41 ± 12 лет; 90 % женщин), во 2-ю (группу сравнения) – 70 пациентов с ЭМ (средний возраст 36 ± 8 лет; 84 % женщин).

Критериями включения в исследование были: наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании; возраст от 18 до 60 лет; соответствие диагнозов критериям МКГБ-3; отсутствие приема лекарственных препаратов в целях профилактического лечения мигрени или прекращение их приема не менее чем за 4 нед до начала исследования; применение пациентом 1 лекарственного средства для профилактического лечения мигрени в стабильной дозе и на протяжении не менее 4 нед до начала исследования; прием лекарств по поводу другого заболевания (не ГБ), обладающих профилактическим действием на мигрень, при условии использования их в стабильных дозе и режиме на протяжении не менее 4 нед до начала исследования; стабильное соматическое состояние пациента (отсутствие острых или обострения хронических соматических и/или инфекционных заболеваний, черепно-мозговой травмы и травмы шейного отдела позвоночника, оперативных вмешательств); способность пациента следовать инструкциям и выполнять необходимые действия для участника исследования

(включая ведение дневника ГБ и заполнение опросников, предложенных врачом-исследователем).

Критериями исключения пациентов из исследования были: дебют мигрени в возрасте старше 50 лет; беременность, период лактации; наличие текущего органического неврологического заболевания; наличие других типов первичной и вторичной ГБ, за исключением лекарственно-индуцированной (абузусной ГБ); наличие эндогенного психического заболевания и когнитивных нарушений умеренной и выраженной степени; алкоголизм, наркомания или злоупотребление бензодиазепинами; эпилепсия; инъекции лекарственных препаратов ботулинического токсина типа А в течение 6 мес, предшествующих дате включения в исследование; прием новых лекарственных средств и/или применение нелекарственных методов лечения, способных изменять течение основного заболевания/мигрени, на протяжении менее 4 нед до начала исследования.

Методы исследования

Клинико-неврологическое обследование включало сбор жалоб, анамнеза заболевания, анализ данных дневников ГБ, общесоматический и неврологический осмотр, при необходимости – параклиническое и инструментальное обследование для исключения симптоматической природы ГБ. Данные каждого пациента были внесены в Индивидуальную регистрационную карту пациента с ГБ. Обязательным условием оценки было установление факта избыточного применения пациентом обезболивающих средств в соответствии с критериями МКГБ-3: прием препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) ≥ 15 дней в месяц, триптанов ≥ 10 дней в месяц, препаратов, содержащих эрготамин, кофеин, барбитураты, опиоиды, ≥ 10 дней в месяц, в отдельности или вместе с НПВС или триптанами.

Анкетное тестирование. Каждый пациент самостоятельно заполнял опросники для оценки КЖ, степени дезадаптации и нетрудоспособности, выраженности депрессии, тревоги, а также нарушения сна: тест по оценке влияния ГБ 6 на КЖ (Headache Impact Test 6, HIT-6) [23]; опросник оценки дезадаптации при мигрени (Migraine Disability Assessment questionnaire, MIDAS) [24]; шкалу Бека для оценки депрессии [25]; тест Спилбергера–Ханина для оценки тревожности [26]; анкету балльной оценки субъективных характеристик сна [27].

Методы статистического анализа. Применялись методы описательной и сравнительной статистики. При анализе количественных переменных вычисляли среднее арифметическое, стандартное отклонение, среднеквадратичное отклонение, минимальное и максимальное значения, а при анализе качественных переменных – частоту и долю (в %) от общего числа. Ряд полученных данных был представлен в виде $M \pm m$, где

M – среднее арифметическое, m – среднеквадратичное отклонение, которое описывает характерный разброс величины. Статистический анализ осуществляли в зависимости от распределения выборочной совокупности с помощью параметрических критериев Стьюдента, Фишера, U-критерия Манна–Уитни и χ^2 -критерия с использованием пакета статистических программ SPSS 11.5 для Windows. Также с помощью SPSS рассчитывали точные величины соответствующей доверительной вероятности p и достоверные различия средних арифметических. Для выявления значимых факторов, влияющих на показатели КЖ, применяли множественный регрессионный анализ, для определения взаимосвязей между переменными проводили специальный корреляционный анализ с использованием модели путевого анализа: рассчитывали коэффициенты корреляции, их доверительные вероятности p и оценивали полученные взаимосвязи.

Результаты

Социодемографические характеристики. Большинство включенных в исследование пациентов – женщины (90 % в 1-й группе и 84 % во 2-й; $p = 0,1058$) европейской внешности (100 % в обеих группах) с высшим образованием (95 % в 1-й группе и 98 % во 2-й; $p = 0,2304$), работающие (90 % в 1-й группе и 93 % во 2-й; $p = 0,2364$), находящиеся в браке (83 % в 1-й группе и 75 % во 2-й; $p = 0,2031$). По сравнению с пациентами 2-й группы пациенты 1-й группы были старше (средний возраст (стандартное отклонение) – 41 (12) и 36 (8) лет в 1-й и 2-й группах соответственно; $p = 0,008$), реже работали в режиме полной занятости (72 % в 1-й группе и 84 % во 2-й; $p = 0,01$) (табл. 1).

Клинические характеристики и данные анамнеза заболевания. Пациенты 1-й группы испытывали почти ежедневные (27 дней в месяц) ГБ, которые были представлены в основном (22 дня в месяц) мигренозной ГБ (табл. 2). У них отмечались достоверно более частые атаки мигрени ($p < 0,001$), более высокая интенсивность ГБ на момент опроса ($p < 0,001$), чаще выявлялась кожная аллодиния ($p < 0,001$), чем у пациентов 2-й группы.

Обезболивающие препараты почти ежедневно (26 дней в месяц) принимали 90 % пациентов 1-й группы, что соответствовало критериям их избыточного применения (лекарственный абузус) (см. табл. 2). По сравнению с пациентами 2-й группы пациенты 1-й группы реже использовали комбинированные анальгетики ($p \leq 0,01$), чаще прибегали к приему триптанов ($p \leq 0,01$). Однако большинство пациентов обеих групп (65 % в 1-й группе и 60 % во 2-й) принимали НПВС для купирования ГБ.

Коморбидные расстройства. У пациентов 1-й группы чаще наблюдались коморбидные расстройства (табл. 3). Так, различия между 1-й и 2-й группами по представленности симптомов хронической боли экстракраниальной локализации достигали 22 % (40 % в 1-й группе и 18 %

Таблица 1. Социодемографические характеристики пациентов

Table 1. Patients' social and demographic characteristics

Характеристика Characteristic	1-я группа (n = 90) 1 st group (n = 90)	2-я группа (n = 70) 2 nd group (n = 70)
Средний возраст (СО), лет Mean age (SD), years	41 (12)*	36 (8)
Женщины, % Women, %	90	84
Европейцы, % Caucasians, %	100	100
Работающие, %: Employed, %:	90	95
в том числе в режиме полной занятости including full-time employment	72*	86
в режиме частичной занятости part-time employment	18*	9
С высшим образованием, % With university degree, %	95	98
Семейное положение, %: Marital status, %:		
в браке married	83	75
не в браке/разведенные not married/divorced	22	24
овдовевшие widowed	5*	1

*Достоверные различия между группами при $p \leq 0,01$. Значения p основывались на t -критерии Стьюдента и χ^2 .

*Significant differences between groups at $p \leq 0.01$. p -values were calculated based on the Student's t -test and χ^2 -test.

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4: СО – стандартное отклонение.

Note. Here and in Tables 2, 4: SD – standard deviation.

во 2-й; $p < 0,001$), а симптомов психических расстройств – 23 % (46 % в 1-й группе и 23 % во 2-й; $p < 0,001$). Кроме того, в 1-й группе в 3 раза чаще отмечались эпизоды сердечно-сосудистых нарушений (9 % в 1-й группе и 3 % во 2-й; $p < 0,001$). Около половины пациентов обеих групп имели другие хронические заболевания (см. табл. 3), однако их частота не различалась при ЭМ и ХМ.

Связанное с мигренью КЖ, а также дезадаптация, психические расстройства и нарушение сна у пациентов с ХМ и ЭМ. Показатель КЖ по НИТ-6 у пациентов 1-й группы в среднем составил 74 балла, что соответствовало наиболее тяжелой, IV степени влияния ГБ на КЖ (табл. 4). Во 2-й группе данный показатель был почти в 2 раза ниже (различия достоверны; $p < 0,01$) и составил 40 баллов (51 % от максимально возможной оценки), что соответствовало минимальному влиянию ГБ на КЖ (I степень; интервал НИТ-6 36–49 баллов). Для более тщательного анализа КЖ в 1-й и 2-й группах были выделены подгруппы пациентов с выраженным

Таблица 2. Анамнестические и клинические данные пациентов

Table 2. Patients' medical history and clinical data

Показатель Feature	1-я группа (n = 90) 1 st group (n = 90)	2-я группа (n = 70) 2 nd group (n = 70)
Возраст дебюта заболевания (СО), лет Age at disease onset (SD), years	15 (4)*	20 (9)
Длительность анамнеза мигрени (СО), лет Duration of migraine medical history (SD), years	26 (11)*	16 (8)
Длительность анамнеза хронической мигрени (СО), лет Duration of chronic migraine medical history (SD), years	3 (1)	–
Число дней с ГБ в месяц (СО) Number of days with HA a month (SD)	27 (4)*	7 (4)
Число дней с мигренью в месяц (СО) Number of days with migraine a month (SD)	22 (4)*	7 (4)
Число дней с тяжелой/умеренной ГБ в месяц (СО) Number of days with severe/moderate HA a month (SD)	21 (4)*	4 (1)
Число атак мигрени в месяц (СО) Number of migraine attacks a month (SD)	11 (5)*	4 (4)
Максимальная интенсивность боли по ВАШ (СО) Maximum pain intensity per VAS (SD)	8,2 (1,7)	7,6 (2,3)
Интенсивность ГБ на момент опроса по ВАШ (СО) HA intensity during VAS measurement (SD)	3,9 (2,7)*	2,1 (2,2)
Длительность ГБ с лечением (СО), ч Duration of HA with treatment (SD), h	24 (20)*	13 (13)
Длительность ГБ без лечения (СО), ч Duration of HA without treatment (SD), h	65 (62)*	39 (38)
Фотофобия, % Photophobia, %	68	63
Фонофобия, % Phonophobia, %	70	62
Аллодиния, % Allodynia, %	78*	59
Пациенты, избыточно применяющие препараты для купирования ГБ, % Patients taking excessive amounts of medicine to relieve HA, %	90*	0
Число дней с приемом обезболивающих препаратов в месяц (СО) Number of days taking pain medication a month (SD)	26 (19,5)*	7

*Достоверные различия между группами при $p \leq 0,01$. Значения p основывались на t -критерии Стьюдента и χ^2 .

*Significant differences between groups at $p \leq 0.01$. p -values were calculated based on the Student's t -test and χ^2 -test.

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: ГБ – головная боль; ВАШ – визуальная аналоговая шкала (10-балльная).

Note. Here and in Tables 4, 5: HA – headache; VAS – visual analog scale (10-point).

Таблица 3. Коморбидные расстройства у пациентов

Table 3. Comorbid disorders in patients

Показатель Feature	1-я группа (n = 90) 1 st group (n = 90)	2-я группа (n = 70) 2 nd group (n = 70)
Боль хроническая ¹ , % Chronic pain ¹ , %	40*	18
Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний ² , % Risk factors for cardiovascular disease ² , %	42*	30
Эпизоды сосудистых нарушений ³ , % Episodes of vascular disorders ³ , %	9*	3
Психические расстройства, % Mental disorders, %	46*	23
Депрессия (> 16 баллов по шкале Бека), % Depression (> 16 points per Beck inventory), %	43*	20
Тревога (реактивная тревожность > 45 баллов, личностная тревожность > 55 баллов), % Anxiety (state anxiety > 45 points, trait anxiety > 55 points), %	38*	17
Другие расстройства ⁴ , % Other disorders ⁴ , %	50	45

*Достоверные различия между группами при $p \leq 0,01$. Значения p основывались на t -критерии Стьюдента и χ^2 .

*Significant differences between groups at $p \leq 0.01$. p -values were calculated based on the Student's t -test and χ^2 -test.

¹Хроническая боль (исключая мигрень и другие головные боли), в том числе артриты/остеоартрозы, боль в спине.

¹Chronic pain (excluding migraine and other headaches), including arthritis/osteoarthritis, back pain.

²Артериальная гипертензия, атеросклероз брахиоцефальных сосудов и коронарных сосудов, в том числе с гемодинамически значимыми стенозами магистральных артерий, гиперхолестеринемия, гиперкоагуляция, нарушения ритма сердца.

²Arterial hypertension, atherosclerosis of the brachiocephalic and cardiac vessels, including hemodynamically significant stenosis of the main arteries, hypercholesterolemia, hypercoagulation, heart rhythm disorders.

³Транзиторная ишемическая атака, инсульт, гипертонический криз, приступы стенокардии, инфаркт миокарда.

³Transient ischemic attack, stroke, hypertensive crisis, angina attacks, myocardial infarction.

⁴Расстройства аллергические, эндокринные, желудочно-кишечные, неврологические, ортопедические, бронхолегочные, гематологические, офтальмологические, дерматологические, лор-патология.

⁴Allergic, endocrine, gastrointestinal, neurological, orthopedic, bronchopulmonary, hematological, ophthalmological, dermatological, ENT disorders.

влиянием ГБ на КЖ (IV степень; НИТ-6 ≥ 60 баллов). Среди пациентов 1-й группы таковых оказалось 76 %, 2-й группы – 20 % ($p < 0,01$). Также было установлено, что КЖ пациентов 1-й группы, имевших лекарственное злоупотребление и без такового, достоверно не различалось (74 ± 18 и 72 ± 10 баллов соответственно; $p = 0,21$), но было выявлено достоверное отличие по показателю дезадаптации по шкале MIDAS (62 ± 10 и 53 ± 13 баллов соответственно; $p = 0,01$).

В 1-й группе по сравнению со 2-й показатели дезадаптации по шкале MIDAS были достоверно выше (90 и 20 баллов соответственно; $p < 0,001$). Показатели, соответствующие тяжелой, IV степени дезадаптации (≥ 21 балла), имели 86 % пациентов 1-й группы и 25 % пациентов 2-й ($p < 0,01$) (см. табл. 4).

В 1-й группе по сравнению со 2-й были выше показатели выраженности депрессии по шкале Бека ($p < 0,001$), а также частота депрессии (процент пациентов с суммарным показателем > 16 баллов; $p = 0,001$) (см. табл. 4). Показатели тревожности (общий балл по субшкалам реактивной тревожности и личностной тревожности опросника Спилбергера–Ханина) и частота тревожности (процент пациентов с показателями реактивной тревожности > 45 и личностной тревож-

ности > 55 баллов) среди пациентов 1-й группы были выше, чем среди пациентов 2-й (см. табл. 4). Суммарный показатель по анкете оценки субъективных характеристик сна в 1-й группе составил 14 баллов (наличие нарушения сна), во 2-й – 23 балла (отсутствие нарушения сна). Частота нарушения сна (процент пациентов с общим баллом < 19) среди пациентов 1-й группы была достоверно выше, чем среди пациентов 2-й (85 и 15 % соответственно; $p < 0,01$).

Предикторы нарушения КЖ: результаты корреляционного анализа. В целях выявления предикторов нарушения КЖ был проведен пошаговый линейный регрессионный анализ, результаты которого представлены в табл. 5. Наиболее сильная корреляционная связь с показателем КЖ была установлена для депрессии (общий балл по шкале Бека; $\beta = 0,383$; $p < 0,001$) и нарушения сна (общий балл по анкете оценки субъективных характеристик сна; $\beta = -0,341$; $p < 0,001$), далее для дезадаптации (общий балл по шкале MIDAS; $\beta = 0,301$; $p < 0,001$), пола (женский пол; $\beta = 0,198$; $p < 0,001$), интенсивности ГБ ($\beta = 0,173$; $p < 0,001$), длительности приступа мигрени ($\beta = 0,169$; $p = 0,001$) и частоты ГБ ($\beta = 0,150$; $p = 0,015$). Таким образом, у пациентов с ХМ снижение показателя КЖ связано

Таблица 4. Показатели анкетного тестирования пациентов

Table 4. Results of patients' questioning

Показатель Feature	1-я группа (n = 90) 1 st group (n = 90)	2-я группа (n = 70) 2 nd group (n = 70)	p*
НIT-6 (CO), общий балл НIT-6 (SD), total score	74 (18)	40 (15)	< 0,01
Пациенты с выраженным влиянием ГБ на качество жизни (НIT-6 ≥ 60), % Patients whose quality of life is prominently affected by HA (НIT-6 ≥ 60), %	76	20	< 0,01
MIDAS (CO), общий балл MIDAS (SD), total score	90 (18)	20 (4)	< 0,01
IV степень тяжести дезадаптации по MIDAS, % Grade IV (severe) disability per MIDAS, %	86	25	0,006
Опросник депрессии Бека (CO), общий балл Beck Depression Inventory (SD), total score	17 (9)	10 (9)	< 0,01
Депрессия (> 16 баллов по Беку), % Depression (> 16 points per Beck), %	43	20	0,01
Опросник Спилбергера–Ханина: Spielberger–Khanin questionnaire: реактивная тревожность (CO), баллы state anxiety (SD), points личностная тревожность (CO), баллы trait anxiety (SD), points	44 (8) 51 (10)	37 (9) 42 (9)	< 0,01 < 0,01
Тревога (реактивная тревожность > 45 баллов, личностная тревожность > 55 баллов), % Anxiety (state anxiety > 45 points, trait anxiety > 55 points), %	38	17	0,01
Анкета бальной оценки субъективных характеристик сна (CO), общий балл Questionnaire for quantitative evaluation of subjective sleep characteristics (SD), total score	14 (10)	23 (12)	< 0,01
Нарушение сна (< 19 баллов), % Sleep disorders (< 19 points), %	85	15	< 0,01

*p < 0,01 (при анализе применяли t-тест, U-критерий Манна–Уитни или тест Фишера).

*p < 0.01 (t-test, Mann–Whitney U-test and Fisher's exact test were used in analysis).

Примечание. Здесь и в табл. 5: НIT-6 – тест влияния ГБ на качество жизни; MIDAS – опросник оценки дезадаптации при мигрени (III степень – суммарный показатель по 5 пунктам опросника составляет 11–20 дней, IV степень – превышает 21 день).
Note. Here and in Table 5: НIT-6 – HA impact test; MIDAS – migraine disability assessment test (grade III corresponds to a total of 11–20 days for 5 questions, grade IV corresponds to more than 21 days).

со следующими факторами: депрессией, нарушением сна, дезадаптацией, женским полом, длительностью, интенсивностью и частотой ГБ.

С использованием метода пошаговой регрессии был выполнен анализ по модели с 7 вариантами. В соответствии со стандартизированным коэффициентом регрессии β влияние депрессии (по шкале Бека) на КЖ оказалось в 1,34; 1,93; 2,26 и 2,55 раза выше, чем влияние дезадаптации по шкале MIDAS, фактора пола, длительности приступа мигрени и показателя частоты ГБ соответственно. Сходные результаты по корреляционным связям были отмечены для показателя нарушения сна, сила влияния которого на КЖ ($\beta = -0,341$) была сравнима с таковой для депрессии (по шкале Бека) (см. табл. 5).

Установленные сложные взаимосвязи между показателями КЖ и влияющими на него факторами

показаны на рис. 1. Все регрессионные коэффициенты были статистически значимыми ($p < 0,01$). Показатели депрессии по шкале Бека, нарушения сна по анкете субъективных характеристик сна, дезадаптации по шкале MIDAS, а также частоты, длительности и интенсивности ГБ, фактор пола оказывают прямое влияние на КЖ.

Непрямое влияние на КЖ оказывают: фактор женского пола через показатель депрессии; частота ГБ через дезадаптацию, показатели депрессии и нарушения сна; показатель дезадаптации через показатели депрессии и нарушения сна. Следует отметить, что показатель дезадаптации по шкале MIDAS коррелировал с частотой и продолжительностью приступа мигрени, но не интенсивностью ГБ.

В целях дополнительного анализа сложных взаимосвязей между предикторами нарушения КЖ была выделена подгруппа факторов с наиболее сильными

Таблица 5. Предикторы, определяющие качество жизни (по тесту HIT-6): пошаговый линейный множественный регрессионный анализ*
Table 5. Predictors of quality of life (per HIT-6): incremental multiple linear regression analysis*

Фактор Factor	Стандартизированный коэффициент регрессии β Standardized regression coefficient β	p	Коллинеарность (VIF) Collinearity (VIF)
Опросник депрессии Бека, общий балл Beck Depression Inventory, total score	0,383	< 0,001	1,206
MIDAS, общий балл MIDAS, total score	0,301	< 0,001	1,238
Женский пол Female gender	0,198	< 0,001	1,047
Длительность приступа мигрени Duration of migraine attack	0,169	0,001	1,031
Частота ГБ HA frequency	0,150	0,015	1,131
Интенсивность ГБ HA intensity	0,173	0,012	1,040
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, общий балл Questionnaire for quantitative evaluation of subjective sleep characteristics, total score	-0,341	< 0,001	1,214

*Коэффициент детерминации предиктора относительно остальных составляет 0,427.

*Predictor's coefficient of determination relative to others is 0.427.

Примечание. VIF (variance inflation factor) – фактор инфляции дисперсии.

Note. VIF – variance inflation factor.

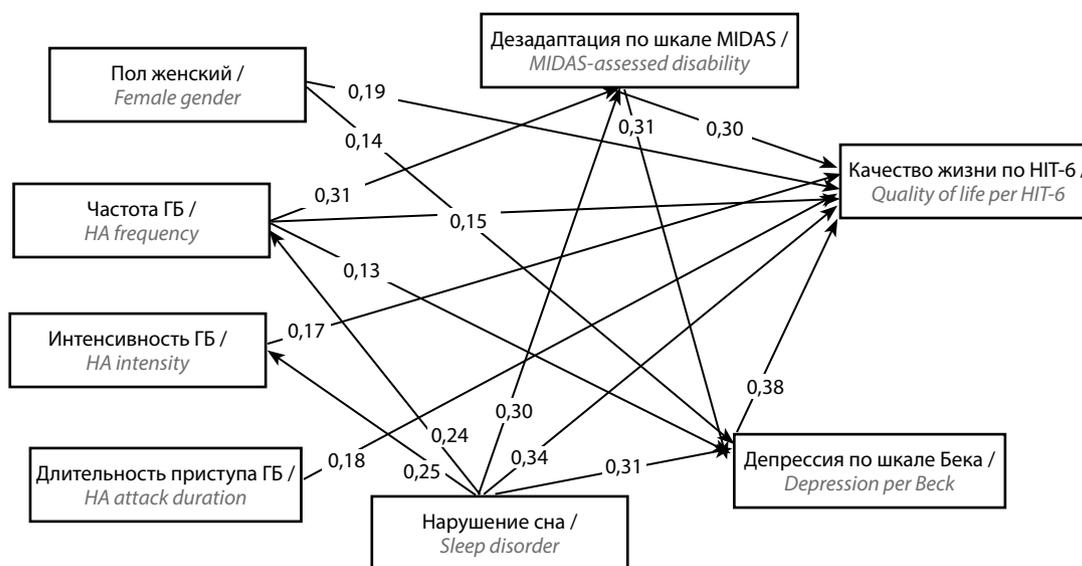


Рис. 1. Взаимосвязи между клиническими предикторами и качеством жизни при хронической мигрени. Стрелки указывают прямые взаимосвязи между факторами, числа – стандартизированный коэффициент регрессии β для каждой пары. Все коэффициенты регрессии статистически значимы ($p < 0,01$). Здесь и на рис. 2: ГБ – головная боль; MIDAS – опросник оценки дезадаптации при мигрени; HIT-6 – тест влияния ГБ на качество жизни; депрессия по Беку – суммарный балл по опроснику депрессии Бека; нарушение сна – суммарный балл анкеты оценки субъективных характеристик сна

Fig. 1. Relations between clinical predictors and quality of life in chronic migraine. Arrows show direct connections between factors, numbers present standardized regression coefficient β for each pair. All regression coefficients are statistically significant ($p < 0.01$). Here and in Fig. 2: HA – headache; MIDAS – migraine disability assessment test; HIT-6 – HA impact test; depression per Beck – total score per the Beck Depression Inventory; sleep disorder – total score of the questionnaire for quantitative evaluation of subjective sleep characteristics

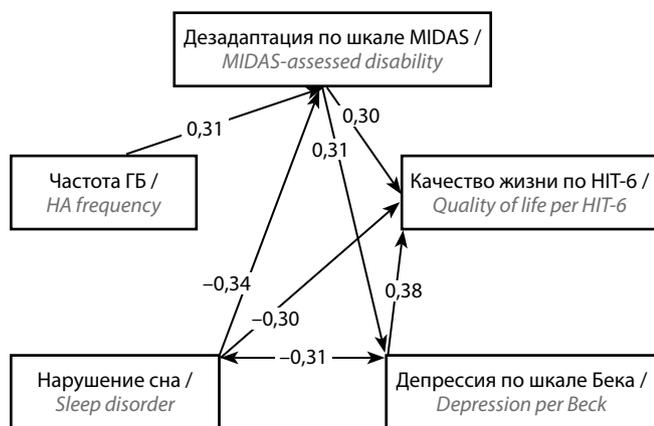


Рис. 2. Взаимосвязи между наиболее значимыми предикторами и качеством жизни при хронической мигрени. На рисунке представлены факторы с корреляционными связями средней силы (от $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$). Стрелки указывают прямые взаимосвязи между факторами, числа — стандартизованный коэффициент регрессии β для каждой пары. Все коэффициенты регрессии статистически значимы ($p < 0,01$)

Fig. 2. Relations between the most significant predictors and quality of life in chronic migraine. The figure presents factors with moderate correlations (between ± 0.3 and ± 0.699). Arrows show direct connections between factors, numbers show standardized regression coefficient β for each pair. All regression coefficients are statistically significant ($p < 0.01$)

корреляционными связями (рис. 2). Проведенный анализ показал, что наиболее значимыми предикторами снижения КЖ и нарушения адаптации при ХМ являются депрессия, нарушение сна, дезадаптация и частота ГБ.

Обсуждение

Впервые в нашей стране подробно изучено связанное со здоровьем КЖ на репрезентативной выборке пациентов с ХМ, обратившихся за специализированной медицинской помощью по поводу ГБ. Выявлено значительное нарушение КЖ, соответствующее наиболее тяжелой, IV степени.

Пациенты с ХМ по сравнению с пациентами с ЭМ были старше, отличались низким КЖ, ранним возрастом дебюта мигрени, большей длительностью мигрени в анамнезе, тяжестью клинических проявлений болевого синдрома (большей длительностью и частотой ГБ, в том числе тяжелыми приступами мигрени и частотой аллодинии) и злоупотреблением обезболивающими препаратами. Кроме того, пациенты с ХМ были значительно дезадаптированы с нарушением повседневной активности в различных сферах, имели многочисленные коморбидные нарушения (хронические болевые расстройства экстракраниальной локализации, симптомы тревоги и депрессии, нарушения сна, факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и эпизоды уже развившихся сердечно-сосудистых нарушений). Наиболее значимыми факторами, определяющими низкое КЖ у пациентов с ХМ, оказались депрессия, нарушение сна и дезадаптация, а также характеристики тяжести ГБ (частота, интенсивность и длительность ГБ) и женский пол.

Полученные социодемографические и клинические данные пациентов с ХМ во многом соответствовали результатам других исследований: ХМ в основном страдают работающие женщины европейской внешности в возрасте 40–50 лет, находящиеся в браке [12, 14, 16–18, 28].

Изученная нами популяция пациентов с ХМ по сравнению с данными иностранных исследований отличалась высоким уровнем образования, в большинстве случаев работой в режиме полной занятости, отсутствием безработных, нормальным индексом массы тела у большинства пациентов. Были характерны крайне тяжелые проявления мигрени: ежедневная ГБ в основном в виде интенсивных приступов мигренозной ГБ, кожная аллодиния, а также злоупотребление препаратами для купирования ГБ (90 % пациентов) в виде ежедневного приема обезболивающих средств.

Как было показано в 2 больших наблюдательных популяционных исследованиях (Американском исследовании распространенности и предупреждения мигрени (The American Migraine Prevalence and Prevention, AMPP) и Международном исследовании бремени мигрени (The International Burden of Migraine Study, IBMS)) и клинических исследованиях, хронизация ГБ у пациентов с мигренью была связана с дезадаптацией вследствие ГБ, эмоциональными нарушениями и КЖ [16, 17, 29]. В популяционном исследовании AMPP при анкетировании по почте 120 000 семей в США были выявлены 24 000 респондентов с ГБ с последующим наблюдением за ними в течение 5 лет [16]. IBMS — многонациональное международное анкетное исследование эпидемиологии мигрени в 9 странах Северной Америки, Европы и Азиатско-Тихоокеанского региона — основывалось на интернет-технологии опроса и позволило выявить лиц с ХМ и ЭМ, а также оценить особенности этих форм мигрени [17]. Из клинических исследований с хорошим дизайном следует отметить работу тайваньских коллег, которые изучили сходные по числу пациентов группы с ХМ ($n = 167$) и ЭМ ($n = 164$) [29]. Так, частота тяжелой дезадаптации (IV степени по шкале MIDAS) среди пациентов с ХМ и ЭМ по данным IBMS составляла 78 и 23 % соответственно [7], по данным тайваньского исследования — 59 и 22 % соответственно [29]. Наше исследование также показало значительно более тяжелую дезадаптацию пациентов с ХМ по сравнению с пациентами с ЭМ: IV степень дезадаптации по шкале MIDAS была отмечена у 86 % пациентов с ХМ, что более чем в 3 раза превосходило данный показатель при ЭМ (25 %). У исследованных нами пациентов с ХМ значительно чаще, чем при ЭМ, выявлялись симптомы депрессии (43 и 20 % соответственно) и тревоги (38 и 17 % соответственно). Полученные результаты согласовывались с данными популяционных и клинических исследований, показавших большую представленность депрессии и тревоги у пациентов

с ХМ, при этом показатели превосходили таковые при ЭМ почти в 2 раза [17, 29].

Одна из особенностей нашего исследования — выявление взаимосвязи между факторами, которые могут определять связанное со здоровьем КЖ. Установлено, что КЖ оказывается под прямым и непрямым влиянием депрессии, нарушения сна, дезадаптации, а также частоты, длительности и интенсивности ГБ, фактора женского пола. Мы предполагаем, что на этапе длительно существующих, стабильных, наиболее тяжелых клинических проявлений ХМ с ежедневной ГБ и почти ежедневным применением обезболивающих препаратов, а также присоединением выраженных коморбидных расстройств (что было характерно для исследованных нами пациентов с ХМ) и тяжелой дезадаптации влияние на КЖ депрессии и нарушения сна может быть таким же сильным, как и самого болевого синдрома (частоты, длительности и интенсивности ГБ).

Также в нашем исследовании было установлено, что фактор женского пола был связан с КЖ как напрямую, так и косвенно через депрессию. Ранее роль фактора женского пола как предиктора нарушения КЖ при мигрени была отмечена в нескольких клинических исследованиях [22, 30], при этом в популяционных исследованиях такая связь не выявлялась [11, 15]. Патологический механизм связи между женским полом и КЖ при мигрени до конца не ясен, но некоторые изменения гормонального фона репродуктивной системы, возможно, могут объяснять тот факт, что женщины находятся в группе риска по развитию депрессии, мигрени и хронизации ГБ [31]. Вероятно, гендерными различиями могут объясняться особенности нарушения КЖ, однако для подтверждения особого влияния данного фактора на КЖ необходимы дальнейшие исследования.

При обсуждении полученных результатов необходимо учитывать некоторые ограничения. Во-первых, это одноцентровое исследование проводилось на базе амбулаторно-поликлинического отделения многопрофильной краевой больницы одного из районов Крайнего Севера, поэтому могло включать наиболее сложных

пациентов как с тяжелыми клиническими проявлениями мигрени, так и с коморбидными нарушениями. Поэтому необходимы мультицентровые клинические, а также популяционные исследования КЖ у данной категории пациентов. Во-вторых, для психометрического тестирования в нашей работе применялись только опросники для самостоятельного заполнения пациентами. Мы не использовали структурированное клиническое интервью для DSM-IV (Structured Clinical Interview for DSM, SCID), наиболее часто применяемое для определения психических расстройств 1-й оси, которое считается «золотым стандартом» исследований, касающихся психических расстройств [32]. Но используемые нами опросники Бека и Спилбергера—Ханина — валидизированные высокочувствительные тесты для оценки депрессии и тревоги, которые широко применяются в клинической практике врачами, не являющимися психиатрами, а также в работах с исследованием пациентов с ГБ [12–14, 22, 33]. В-третьих, мы не использовали специализированный опросник КЖ при мигрени (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, MSQ), который в настоящее время наиболее популярен для оценки КЖ у пациентов с ХМ и ЭМ во всем мире [34], поскольку этот тест не валидизирован в нашей стране.

Заключение

В проведенном нами исследовании показано, что значительное нарушение КЖ, соответствующее максимальной, IV степени влияния на него ГБ, а также тяжелая дезадаптация вследствие выраженности болевого синдрома и коморбидных расстройств — характерные проявления ХМ. На этапе длительно существующих стабильных проявлений ХМ и тяжелой дезадаптации влияние депрессии и нарушения сна на КЖ является таким же сильным, как и влияние болевого синдрома.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Natoli J.L., Manack A., Dean B. et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2010;30(5):599–609. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x. PMID: 19614702.
2. Steiner T.J., Stovner L.J., Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain* 2016;17(1):104. DOI: 10.1186/s10194-016-0699-5. PMID: 27844455.
3. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386(9995):743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. PMID: 26063472.
4. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Беломестова К.В. Классификация, диагностика и лечение хронической мигрени: обзор новых данных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;(11):91–6. [Artemenko A.R., Kurenkov A.L., Belomestova K.V. Classification, diagnosis and treatment of chronic

- migraine: review of new data. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2013;113(11):91–6. (In Russ.). PMID: 24429956.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013;33(9):629–808. DOI: 10.1177/0333102413485658. PMID: 23771276.
 6. Stewart W.F., Wood G.C., Manack A. et al. Employment and work impact of chronic migraine and episodic migraine. J Occup Environ Med 2010;52(1):8–14. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181c1dc56. PMID: 20042889.
 7. Bloudek L.M., Stokes M., Buse D.C. et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). J Headache Pain 2012;13(5):361–78. DOI: 10.1007/s10194-012-0460-7. PMID: 22644214.
 8. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorder in Russia: a countrywide survey. Cephalalgia 2012;32(5):373–81. DOI: 10.1177/0333102412438977. PMID: 22395797.
 9. Глембоцкая Г.Т., Козуб О.В. Фармакоэкономическая оценка «бремени» мигрени в Российской Федерации. Клиническая фармакология и терапия. 2013;22(2):83–6. [Glembotskaya G.T., Kozub O.V. Pharmacyeconomical estimation “burden” of migraine in Russian Federation. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy 2013;22(2):83–6. (In Russ.).]
 10. Dahlof C.G., Dimenas E. Migraine patients experience poorer subjective well-being/quality of life even between attacks. Cephalalgia 1995;15(1):31–6. DOI: 10.1046/j.468-2982.1995.1501031.x. PMID: 7758095.
 11. Stuginski-Barbosa J., Dach F., Bigal M., Speciali J.G. Chronic pain and depression in the quality of life of women with migraine – a controlled study. Headache 2012;52(3):400–8. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02095.x. PMID: 22332812.
 12. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. 336 с. [Osipova V.V., Tabeeva G.R. Primary headaches: diagnostics, clinical picture, therapy. Moscow: ООО «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2014. 336 p. (In Russ.).]
 13. Закирова Э.Н., Воеводин В.А., Ахмадеева Л.Р., Кутлубаев М.А. Качество жизни больных с различными головными болями. Успехи современного естествознания 2004;(12):39–41. [Zakirova E.N., Voevodin V.A., Akhmadeeva L.R., Kutlubayev M.A. Quality of life patients with different headaches. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Progress of Modern Natural Science 2004;(12):39–41. (In Russ.).]
 14. Шестаков В.В., Старикова Н.Л. Качество жизни при мигрени в сопоставлении с клиническими характеристиками заболевания и личностными особенностями пациентов. Неврологический журнал 2009;(3):29–33. [Shestakov V.V., Starikova N.L. Quality of life in migraine in comparison with clinical characteristics of disease and personality characteristics of patients. Nevrologicheskij zhurnal = Neurological Journal 2009;(3):29–33. (In Russ.).]
 15. Lipton R.B., Hamelsky S.W., Kolodner K.B. et al. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. Neurology 2000;55(5):629–35. PMID: 10980724.
 16. Buse D.C., Manack A., Serrano D. et al. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81(4):428–32. DOI: 10.1136/jnnp.2009.192492. PMID: 20164501.
 17. Blumenfeld A.M., Varon S.F., Wilcox T.K. et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Cephalalgia 2011;31(3):301–15. DOI: 10.1177/0333102410381145. PMID: 20813784.
 18. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Антипова О.С. Диагностика и лечение хронической мигрени. М.: Горячая линия – Телеком, 2014. 206 с. [Artemenko A.R., Kurenkov A.L., Antipova O.S. Diagnostics and treatment of chronic migraine. Moscow: Goryachaya liniya – Telekom, 2014. 206 p. (In Russ.).]
 19. Serafini G., Pompili M., Innamorati M. et al. Gene variants with suicidal risk in a sample of subjects with chronic migraine and affective temperamental dysregulation. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012;16(10):1389–98. PMID: 23104655.
 20. Антипова О.С. Расстройства аффективного спектра у пациентов с хронической мигренью. В кн.: Диагностика и лечение хронической мигрени. Под ред. А.Р. Артеменко, А.Л. Куренкова, О.С. Антиповой М.: Горячая линия – Телеком, 2014. С. 183–204. [Antipova O.S. Affective disorders in patient with chronic migraine. In book: Diagnostics and treatment of chronic migraine. Eds. A.R. Artemenko, A.L. Kurenkov, O.S. Antipova. Moscow: Goryachaya liniya – Telekom, 2014. Pp. 183–204. (In Russ.).]
 21. Canuet L., Ishii R., Fernandez-Concepcion O. et al. Severity of depressive symptoms as predictor of impairment of quality of life in chronic migraine: comparison with episodic migraine. Psychiatry Clin Neurosci 2008;62(6):738–40. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2008.01867.x. PMID: 19068012.
 22. Данилов А.Б. Кто больше страдает при мигрени: мужчины или женщины? Терапевт 2006;(10):35–8. [Danilov A.B. Who is more affected by migraine headaches: men or women? Terapevt = Therapist 2006;(10):35–8. (In Russ.).]
 23. Rendas-Baum R., Yang M., Varon S.F. et al. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. Health Quality Life Outcomes 2014;12:117. DOI: 10.1186/s12955-014-0117-0. PMID: 25080874.
 24. Stewart W.F., Lipton R.B., Whyte J. et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. Neurology 1999;53(5):988–94. PMID: 10496257.
 25. Beck A.T., Steer R.A., Brown G.K. Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio: Psychological Corporation, 1996.
 26. Исследование тревожности (Ч.Д. Спилбергер, адаптация Ю.Л. Ханин). В кн.: Диагностика эмоционально-нравственного развития. Ред. и сост. И.Б. Дерманова. СПб., 2002. С. 124–126. [Investigation of anxiety (Ch.D. Spielberger, adaptation Yu.L. Khanin). In book: Diagnostics of emotional-moral development. Ed. and comp. by I.B. Dermanova. Saint Petersburg, 2002. Pp. 124–126. (In Russ.).]
 27. Левин Я.И., Елигулашвили Т.С., Посохов С.И. и др. Фармакотерапия инсомний: роль имована. В кн.: Расстройства сна. Под ред. Ю.А. Александровского, А.М. Вейна. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. С. 56–61. [Levin Ya.I., Eligulashvili T.S., Posokhov S.I. et al. Pharmacotherapy of insomnias: role of Imovane. In book: Sleep disorders. Eds. Yu.A. Aleksandrovskiy, A.M. Veyn. Saint Petersburg: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1995. Pp. 56–61. (In Russ.).]
 28. Dodick D.W., Turkel C.C., DeGryse R.E. et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-

- controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50(6):921–36.
DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x.
PMID: 20487038.
29. Wang S.J., Wang P.J., Fuh J.L. et al. Comparisons of disability, quality of life, and resource use between chronic and episodic migraineurs: a clinic-based study in Taiwan. *Cephalalgia* 2013;33(3):171–81.
DOI: 10.1177/0333102412468668.
PMID: 23203506.
30. Kim S.Y., Park S.P. The role of headache chronicity among predictors contributing to quality of life in patients with migraine: a hospital-based study. *J Headache Pain* 2014;15:68.
DOI: 10.1186/1129-2377-15-68.
PMID: 25278151.
31. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Соколов А.Ю. Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 256 с. [Amelin A.V., Ignatov Yu.D., Skoromets A.A., Sokolov A.Yu. Migraine. Pathogenesis, clinical picture, pharmacotherapy: handbook for physicians. Moscow: MEDpress-inform, 2011. 256 p. (In Russ.)].
32. First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M., Williams J.B. Structured Clinical Interview for DSM-IV® Axis I Disorders (SCID-I), Clinician Version, Administration Booklet. Arlington, VA: American Psychiatric Publ., 2012.
33. Peng K.P., Wang S.J. Migraine diagnosis: screening items, instruments, and scales. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2012;50(2):69–73.
DOI: 10.1016/j.aat.2012.05.002.
PMID: 22769861.
34. Bagley C.L., Rendas-Baum R., Maglinte G.A. et al. Validating Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1 in episodic and chronic migraine. *Headache* 2012;52(3):409–21.
DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01997.x.
PMID: 21929662.

Семейная амилоидная полинейропатия TTR Cys 114 у монозиготных братьев-близнецов (клинический случай)

М.О. Ковальчук¹, И.А. Строков²

¹Университетский медицинский центр Утрехта; Нидерланды, Утрехт;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Мария Олеговна Ковальчук mafkov@mail.ru

Транстиретиновый амилоидоз (*transthyretin amyloidosis, ATTR*) – наследственное аутомно-доминантное заболевание, проявления которого зависят от полиморфизма гена транстиретина и включают поражение периферической нервной системы и внутренних органов. К наиболее редким мутациям гена транстиретина относится замена цистеина на тирозин в позиции 114 (Tyr114Cys). Одной из описанных особенностей течения ATTR является дискордантность симптоматики у монозиготных близнецов. Представлен случай ATTR Cys 114 в российской семье у монозиготных братьев-близнецов, дискордантных по течению данного заболевания.

Ключевые слова: амилоидоз, транстиретиновый амилоидоз, ATTR Cys 114, семейная амилоидная полинейропатия, монозиготные близнецы, дискордантность, негенетические факторы

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-1-54-61

Familial amyloid polyneuropathy TTR Cys 114 in monozygotic twin brothers (clinical case)

M.O. Kovalchuk¹, I.A. Strokov²

¹University Medical Center Utrecht; Utrecht, Netherlands;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Transthyretin amyloidosis (ATTR) is a hereditary autosomal dominant disease. Its symptoms depend on polymorphisms of the transthyretin gene and include disorders of the peripheral nervous system and internal organs. One of the rarest mutations of the transthyretin gene is tyrosine substitution for cysteine in position 114 (Tyr114Cys). One of the described characteristics of ATTR is the discordant phenotype in monozygotic twins. We present a case of ATTR Cys 114 in a Russian family with a pair of monozygotic twins discordant for ATTR.

Key words: amyloidosis, transthyretin amyloidosis, ATTR Cys 114, familial amyloid polyneuropathy, monozygotic twins, discordance, non-genetic factors

Введение

Транстиретиновый амилоидоз (*transthyretin amyloidosis, ATTR*) описан более полувека назад [1], является фатальным наследственным аутомно-доминантным заболеванием [2] и обусловлен мутацией гена белка транстиретина (*TTR*).

Клинические признаки ATTR определяются полиморфизмом гена *TTR*, при этом типичным является поражение периферической нервной системы, включая вовлечение автономных волокон. В связи с этим первоначально ATTR был расценен как полинейропатия и назван семейной амилоидной полинейропатией (САП; *familial amyloidotic polyneuropathy, FAP*) [3]. При этом помимо амилоидной полинейропатии для заболевания характерно и висцеральное распределение амилоида, также зависящее от полиморфизма гена *TTR* [2, 4, 5].

Сегодня описано более 100 миссенс-мутаций гена *TTR* [2, 6]. К типичному полиморфизму гена *TTR*, приводящему к развитию ATTR, относится замена метионина на валин в позиции 30 (ATTR Val30Met) [5]. Одна из самых редких мутаций гена *TTR* – замена цистеина на тирозин в позиции 114 (Tyr114Cys) [7].

К лечебным подходам при ATTR относят трансплантацию печени, которая позволяет замедлить прогрессирование заболевания [8, 9]; подавление синтеза мутантного *TTR* с помощью генной терапии [10–12]; стабилизацию мутантного *TTR*, в том числе с помощью препарата Тафамидис®, одобренного для клинического использования в Европе и России [13, 14]; удаление амилоидных накоплений [15]. В 2016 г. опубликовано 1-е европейское соглашение по диагностике, тактике ведения и лечению САП [16].

Клинический разбор

Одна из особенностей АТТР — дискордантность клинических проявлений среди пар монозиготных близнецов [17].

Рассматриваемая мутация гена *TTR* в виде замены цистеина на тирозин в позиции 114 (Tyr114Cys) впервые была прослежена только в 2 семьях — японской и нидерландской [18–20]. Возможное происхождение данного полиморфизма обсуждалось в соответствующих публикациях [19, 21]. Ниже мы приводим описание случая САП, особенностями которого являются: 1) наличие редко встречаемой мутации *TTR* Cys 114; 2) различие в течении заболевания у монозиготных братьев-близнецов.

Клиническое описание

Пациенты М. и А. являются монозиготными братьями, что подтверждено анализом ДНК, родились в Москве в 1954 г. в семье коренных москвичей в нескольких поколениях. Бабушка по отцовской линии страдала полинейропатией и тазовыми расстройствами неясного генеза и умерла в возрасте 56 лет. У отца начиная с 50 лет появились чувствительные нарушения в пальцах стоп, тазовые расстройства (затруднение мочеиспускания и дефекации, эректильная дисфункция), приступы расстройства речи, дрожание рук и ног, ортостатическая гипотензия, эпизоды внезапной слабости в ногах. Смерть больного наступила в результате хронической почечной недостаточности неясного генеза через 7 лет после манифестации заболевания.

Пациент М., инженер-связист 51 года, осмотрен через 4 года после манифестации болезни; индекс массы тела 17 кг/м². В детстве страдал частыми острыми респираторными заболеваниями и ангинами, перенес болезнь Боткина, операции аденэктомии и тонзиллэктомии. В 18 лет при прохождении воинской службы пациент перенес аппендицит, осложненный перитонитом. В тот же период при плановых вакцинациях (каких именно, пациент не уточнял) у больного дважды развилась выраженная аллергическая реакция. Злоупотребление алкоголем в течение жизни отрицает. Стаж курения — более 30 лет. В 47 лет появились жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта в виде чередования запоров и диареи: за год потерял 10 кг массы тела; в последующем присоединились регулярные эпизоды снижения артериального давления, сопровождаемые синкопальными состояниями, тахикардия, эректильная дисфункция, эпизоды расстройства речи по типу «каши во рту» и двоение, кратковременные эпизоды онемения в левых конечностях и языке, ухудшение зрения. В ходе обследования выявлена деструкция стекловидного тела левого глаза, потребовавшая проведения витрэктомии. Имеет здоровую дочь 26 лет.

В неврологическом статусе: умеренная девиация языка влево; недоведение глазных яблок по горизонтали; снижение болевой и температурной чувствительности с уровня коленей, суставно-мышечного чувства в пальцах стоп; гипогидроз стоп с гиперкератозом. Пациент

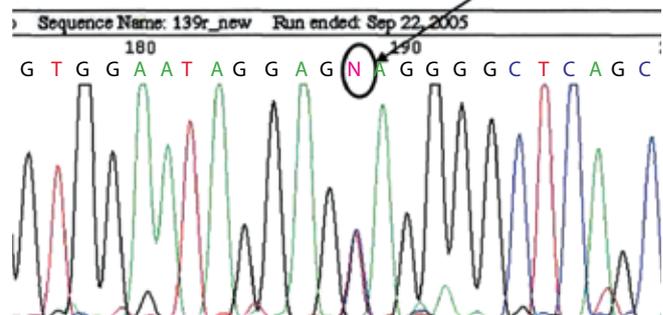
также сообщил об эректильной дисфункции, которая была расценена как проявление вегетативной недостаточности.

По результатам лабораторно-инструментального обследования выявлено: почечная недостаточность; «опалесценция» миокарда левого желудочка, просовидные эхоплотные включения в структуре межжелудочковой перегородки — по данным эхокардиографического исследования; артериальное давление при ортостатической пробе — 100/60 (лежа), 80/50 (сидя), 65/40 (стоя) мм рт. ст.; частота сердечных сокращений — 80, 80, 92 уд/мин соответственно; выраженное снижение вариабельности сердечного ритма при пробе с глубоким дыханием (1 перцентиль). Электронейромиография периферических нервов: признаки аксональной нейропатии преимущественно в моторных волокнах нервов рук; снижение амплитуды вызванных кожных симпатических потенциалов с рук и отсутствие с ног. Данные биопсии тонкой и толстой кишки, икроножного нерва и ДНК-анализ гена *TTR* (см. рисунок) подтвердили диагноз АТТР Cys 114. Анализ ДНК дочери пробанда обнаружил аналогичную мутацию. В возрасте 54 лет, спустя 7 лет после манифестации заболевания, пациент М. умер в результате острой сердечной недостаточности.

Пациент А. в течение жизни алкоголем не злоупотреблял, курение отрицает. В остальном характер жизни братьев, в том числе профессиональная деятельность, совпадал. Пациенту А. было проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в том же объеме, что и пациенту М., обнаружившее амилоид в биоптатах прямой кишки и наличие аналогичной мутации — замену Tyr114Cys без иных признаков заболевания. Пациент А. имеет клинически здоровых сына 19 лет и дочь 22 лет, у которой также методом ДНК-анализа выявлена мутация гена *TTR* Cys 114. Пациент А. в возрасте 56 лет по-прежнему не предъявляет жалоб, характерных для АТТР.

Обсуждение

Пациент М. страдал симптомокомплексом системного амилоидного поражения периферической нервной



Патологически значимый полиморфный вариант гена 114 Cys (замена цистеина на тирозин), кодирующий измененный вариант белкового продукта — транстиретина

Pathologically significant polymorphic variant of the gene 114 Cys (cysteine substituted for tyrosine) coding a modified version of the protein product transthyretin

Сравнительные характеристики ATTR у монозиготных пар
Comparison of ATTR characteristics in monozygotic pairs

Характеристика Characteristic	G.H.Jr. Sack и соавт., 1981 [22] G.H.Jr. Sack et al., 1981 [22]		M. Munar-Ques и соавт., 1999 [23] M. Munar-Ques et al., 1999 [23]		Y. Ando и соавт., 2000 [24] Y. Ando et al., 2000 [24]	
Тип мутации Mutation type	H/y N/R		Val30Met		Val30Met	
Тест на монозиготность Zygosity test	Не проводился Not performed		Положительный Positive		Положительный Positive	
САП в анамнезе History of FAP	+		-		+	
			+			
Дебют заболевания: возраст (годы), первые симптомы Disease onset: age (years), first symptoms	25, диарея 25, diarrhea	29, парестезии 29, paresthesias	38, сенсомоторные нарушения 38, sensory-motor dysfunction	50, сенсомоторные нарушения 50, sensory-motor dysfunction	29, диарея, затруднения мочеиспускания 29, diarrhea, urinary difficulty	30, снижение мышечной силы в ногах 30, decreased muscle strength in legs
			30, выраженные сенсомоторные нарушения в руках 30, pronounced sensory-motor dysfunction in arms	34, значительное снижение массы тела 34, significant weight loss		
Автономные нарушения Autonomic dysfunction	ОГ, дисфагия OH, dysphagia	Недержание мочи, ОГ Urinary incontinence, OH	Диарея, энкопроз, нейрогенный мочевого пузыря, эректильная дисфункция Diarrhea, encopresis, neurogenic bladder, erectile dysfunction	Запоры, нейрогенный мочевого пузыря, эректильная дисфункция Constipation, neurogenic bladder, erectile dysfunction	Эректильная дисфункция, ОГ Erectile dysfunction, OH	Диарея, затруднения при мочеиспускании Diarrhea, urinary difficulties
			Диарея, ОГ, нейротрофические язвы Diarrhea, neurotrophic ulcers	Гастрэктазия Gastrextasia		
Сенсомоторная полинейропатия Sensory-motor polyneuropathy	-	+	+	+	+	+ (преимущественно моторная) + (predominantly motor)
			+	+		
Кардиологические нарушения Cardiovascular disorders	СН HF	-	-	-	Атрио-вентрикулярная блокада Atrioventricular block	Атрио-вентрикулярная блокада Atrioventricular block
			Нарушения ритма сердца Cardiac rhythm disorder	-		

G. Holmgren и соавт., 2004 [25] G. Holmgren et al., 2004 [25]		M.A. Saporta и соавт., 2009 [26] M.A. Saporta et al., 2009 [26]		Российская семья [21] Russian family [21]		K. Ruzhansky и соавт., 2014 [27] K. Ruzhansky et al., 2014 [27]	
<i>Val30Met</i>		<i>Val30Met</i>		<i>TTR Cys 114</i>		<i>Lys35Thr</i>	
Положительный Positive		Положительный Positive		Положительный Positive		Н/у N/R	
+		+		+		Достоверно неизвестно Unknown	
+							
50, парестезии 50, paresthesias	Симптомы АТТР отсутствовали спустя 13 лет после дебюта у его брата ATTR symptoms were absent 13 years after the onset in brother	21, сенсорные нарушения 21, sensory disorders	25, снижение массы тела, жгучая боль в ногах 25, weight loss, burning pain in legs	46, диарея, констипация 46, diarrhea, constipation	Симптомы АТТР отсутствовали спустя 13 лет после дебюта у брата ATTR symptoms were absent 13 years after the onset in brother	58, нарушения зрения 58, vision impairment	66, сенсорные нарушения в ногах, синдром карпального канала 66, sensory disorders in legs, carpal tunnel syndrome
34, парестезии и боль 34, paresthesias and pain	Симптомы САП отсутствовали спустя 3 года после дебюта у его брата FAP symptoms were absent 3 years after the onset in brother						
ОГ, диарея OH, diarrhea	—	Задержка мочи, эректильная дисфункция, диарея, рвота, ОГ Urinary retention, erectile dysfunction, vomiting, OH	Эректильная дисфункция, диарея, эпизоды недержания мочи Erectile dysfunction, diarrhea, episodes of urinary incontinence	Эректильная дисфункция, ОГ Erectile dysfunction, OH	—	Нейрогенный мочевой пузырь, гастропарез Neurogenic bladder, gastroparesis	—
—	—						
+	—						
+	—	+	+	+	—	+	+
—	—						
—	—	—	—	+	—	Сердечная недостаточность, предсердные фибрилляции Heart failure, atrial fibrillation	—

Окончание таблицы

End of table

Характеристика Characteristic	G.H.Jr. Sack и соавт., 1981 [22] G.H.Jr. Sack et al., 1981 [22]		M. Munar-Ques и соавт., 1999 [23] M. Munar-Ques et al., 1999 [23]		Y. Ando и соавт., 2000 [24] Y. Ando et al., 2000 [24]	
Другие проявления АТТР Other symptoms of ATTR	ХПН, множественная нейропатия ЧН CRF, multiple neuropathy		ХПН CRF		ХПН, отложения амилоида в стекловидном теле CRF, amyloid deposits in the vitreous body	
	—		—		Синдром сухого глаза Dry eye syndrome	
Экзогенные факторы/различия в жизненных событиях/профессия Exogenic factors/differences in life events/profession	Отсутствие значимых различий в образе жизни и профессии No significant differences in lifestyle or profession		Оба брата — автомобильные мастера Both brothers are auto mechanics		Различное образование и род профессиональных занятий (не уточняется) Different education and type of professional career (no elaboration)	
			Оба брата оперированы по поводу крестцово-копчиковой кисты Отсутствие значимых различий в образе жизни и профессии Both brothers underwent surgery for pilonidal cyst No significant differences in lifestyle or profession			
Трансплантация печени Liver transplant	—		—		—	
			+		+	
Летальный исход, лет после дебюта Death, years after the onset	Н/у N/R		10		13	
	—		4		Жив спустя 6 лет после дебюта Alive 6 years after the onset	

Примечание. В статьях M. Munar-Ques и соавт. и G. Holmgren и соавт. приводится описание 2 пар монозиготных близнецов (каждой паре соответствует горизонтальная ячейка). За исключением пары близнецов, описанной G.H.Jr. Sack и соавт. и K. Ruzhansky и соавт., все пациенты были мужского пола. АТТР — transthyretine (TTR) amyloidosis (наследственный транстиретиновый амилоидоз); н/у — не указано; САП — семейная амилоидная полинейропатия; ОГ — ортостатическая гипотензия; СН — сердечная недостаточность; ХПН — хроническая почечная недостаточность; ЧН — черепные нервы.

G. Holmgren и соавт., 2004 [25] G. Holmgren et al., 2004 [25]		M.A. Saporta и соавт., 2009 [26] M.A. Saporta et al., 2009 [26]		Российская семья [21] Russian family [21]		K. Ruzhansky и соавт., 2014 [27] K. Ruzhansky et al., 2014 [27]	
–	–	–	–	Отложения амилоида в стекловидном теле, множественная нейропатия ЧН/окулолептоменингеальные отложения Amyloid deposits in the vitreous body, multiple neuropathy of the CN/oculoleptomeningeal deposits	–	–	–
Химический инженер, воздействие мышьяка и трихлорэтилена, большая экспозиция органическим растворителям, 2 обширные операции с наркозом, курение Chemical engineer, exposure to arsenic and trichlorethylene, bigger exposure to organic solvents, 2 massive surgeries under sedation, smoking	Химический инженер, ежедневный прием рыбьего жира, коронарное шунтирование в 58 лет Chemical engineer, daily intake of fish oil, cardiac shunt at 58 years	Значимые анамнестические события отсутствуют No significant events in medical history	Гепатит А в 7 лет, воинская служба в селении 846 м над уровнем моря (в 18 лет в течение 6 мес) Hepatitis A at 7, military service in a village and at 846 m above sea level (at 18 for 6 months)	Инженер-связист, аденотомия, тонзиллэктомия, аппендэктомия, осложненная перитонитом Аллергические реакции на вакцинации Radio engineer, adenoidectomy, tonsillectomy, appendectomy complicated by peritonitis	Инженер-связист Radio engineer	Отсутствие значимых различий в образе жизни и профессии No significant differences in lifestyle or profession	
Оба брата – сотрудники полиции Both brothers are police officers							
+	–	+	–	–		–	
+	–						
12	Жив Alive	Жив Alive	Жив Alive	7	Жив Alive	8	Жива Alive
Жив Alive	Жив Alive						

Note. In articles by M. Munar-Ques et al. and G. Holmgren et al. two pairs of monozygotic twins were described (a horizontal cell corresponds to a pair). All twins were male except pairs described by G.H.Jr. Sack et al. and K. Ruzhansky et al. ATTR – transthyretine (TTR) amyloidosis; N/R – not reported; FAP – familial amyloid polyneuropathy; OH – orthostatic hypotension; HF – heart failure; CRF – chronic renal failure; CN – cranial nerves.

системы и внутренних органов и умер через 7 лет после дебюта болезни. В то же время его брат, имеющий аналогичную мутацию в гене *TTR* и отложения амилоида в прямой кишке, клинически здоров.

В японской и нидерландской семьях с АТТР Cys 114 пары монозиготных близнецов не описаны, однако в японской семье также, как и в рассматриваемом случае, был выявлен 1 асимптомный носитель мутации. Имеющиеся в литературе описания САП в семьях с монозиготными близнецами относятся к АТТР Val30Met [22–26], за исключением 1 пары ашкеназы российского и румынского происхождения с мутацией Lys35Thr [27]. Характерным для всех пар, за исключением японской, является различие в течении болезни — времени дебюта, степени выраженности и скорости развития симптомов, а также особенностях клинических проявлений (см. таблицу). В качестве возможных причин указанных отличий обсуждаются генетические, включая эпигенетические, и негенетические факторы, а также их сочетание. К негенетическим факторам относят такие события, как обширные оперативные вмешательства, выраженные аллергические реакции, вакцинации,

имеющие прямое или опосредованное действие на экспрессию мутантного гена. Среди генетических факторов выделяют случайные события на клеточном или молекулярном уровнях до или во время процесса twinning (невьявленный мозаицизм, мелкие делеции ниже уровня цитогенетического разрешения и др.).

Заключение

Описанный случай АТТР у монозиготных близнецов, имеющих разные клинические проявления при наличии доказанного генетического дефекта, представляет интерес в понимании патогенеза наследственного АТТР и изучении генетических и негенетических факторов, определяющих клиническую манифестацию АТТР. Ранняя диагностика САП ставит вопрос о назначении специфического лечения АТТР как у лиц с клиническими проявлениями, так и у асимптомных носителей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Konigstein H. Uber amyloidose der haut. Arch Dermatol Syphilis 1925;148–330.
- Benson M.D. The hereditary amyloidosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003;17 (6):909–27. DOI: 10.1016/j.berh.2003.09.001. PMID: 15123043.
- Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. Brain 1952;75:408–27.
- Reilly M.M., Staunton H. Peripheral nerve amyloidosis. Brain Pathol 1996; 6(2):163–77. PMID: 8737931.
- Plante-Bordeneuve V., Said G. Familial amyloid neuropathy. Lancet Neurol 2011;10 (12):1086–97. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70246-0. PMID: 22094129.
- Rowczenio D.M., Noor I., Gillmore J.D. et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. Hum Mutat 2014;35(9):E2403–12. DOI: 10.1002/humu.22619. PMID: 25044787.
- Ueno S., Fujimura H., Yorifuji S. Familial amyloid polyneuropathy associated with the transthyretin Cys 114 gene in Japanese kindred. Brain 1992;115(Pt 5):1275–89. PMID: 1330202.
- Suhr O.B., Ericzon B.G., Friman S. Longterm follow-up of survival of liver transplant recipients with familial amyloid polyneuropathy (Portuguese type). Liver Transpl 2002;8:787–94.
- Benson M.D. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. Muscle Nerve 2013;47 (2):157–62. DOI: 10.1002/mus.23521. PMID: 23169427.
- Coelho T., Adams D., Silva A. et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2013;369(9):819–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1208760. PMID: 23984729.
- Adams D., Theaudin M., Cauquil C. et al. FAP neuropathy and emerging treatments. Curr Neurol Neurosci Rep 2014;14 (3):435. DOI: 10.1007/s11910-013-0435-3. PMID: 24482069.
- Ackermann E.J., Guo S., Booten S. et al. Clinical development of an antisense therapy for the treatment of transthyretin-associated polyneuropathy. Amyloid 2012;19 (suppl 1):43–4. DOI: 10.3109/13506129.2012.673140. PMID: 22494066.
- Waddington Cruz M., Amass L., Keohane D. et al. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. Amyloid 2016;23(3):178–83. DOI: 10.1080/13506129.2016.1207163. PMID: 27494299.
- Coelho T., Maia L.F., Martins da Silva A., et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology 2012;79 (8):785–92. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182661eb1. PMID: 22843282.
- Kerschen P., Planté-Bordeneuve V. Current and future treatment approaches in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Treat Options Neurol 2016;18(12):53. DOI: 10.1007/s11940-016-0436-z. PMID: 27873215.
- Adams D., Suhr O.B., Hund E. et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol 2016;29. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000289. PMID: 26734952.
- Zwijenburg P.J., Meijers-Heijboer H., Boomsma D.I. Identical but not the same: the value of discordant monozygotic twins in genetic research. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2010;153B (6): 1134–49. DOI: 10.1002/ajmg.b.31091. PMID: 20468073.
- Ueno S., Fujimura H., Yorifuji S. et al. Familial amyloid polyneuropathy associated with the transthyretin Cys 114 gene in a Japanese kindred. Brain 1992;115(Pt 5):1275–89. PMID: 1330202.

19. Haagsma E.B., Post J.G., Aiko E.J. et al. A Dutch kindred with familial amyloidotic polyneuropathy associated with the transthyretin Cys 114 mutant. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 1997;4:112–7.
20. Nakamura M., Yamashita T., Ueda M. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis. *Neurology* 2005;65(7): 1051–6.
DOI: 10.1212/01.wnl.0000178983.20975.af.
PMID: 16217058.
21. Погромов А.П., Дюкова Г.М., Ковальчук М.О. и др. Семейный транстиретиновый амилоидоз. *Клиническая медицина* 2009;87(11):67–71. [Pogromov A.P., Dyukova G.M., Kovalchuk M.O. et al. Familial transthyretin amyloidosis. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine* 2009;87(11):67–71. (In Russ.)].
22. Sack G.H. Jr., Dumars K.W., Gummerson K.S. et al. Three forms of dominant amyloid neuropathy. *Johns Hopkins Med J* 1981;149(6):239–47. PMID: 6975851.
23. Munar-Qués M., Pedrosa J.L., Coelho T. et al. Two pairs of monozygotic twins discordant for familial amyloid neuropathy (FAP) TTR Met 30. *J Med Genet* 1999;36(8):629–32. PMID: 10465115.
24. Ando Y., Ohtsu Y., Terazaki H. et al. Japanese monozygotic twins with familial amyloid neuropathy (FAP) (ATTR Val30Met) *Amyloid* 2000;7(2):133–6. PMID: 10842717.
25. Holmgren G., Wikström L., Lundgren H.E., Suhr O.B. Discordant penetrance of the trait for familial amyloidotic polyneuropathy in two pairs of monozygotic twins. *J Intern Med* 2004;256(5):453–6.
DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01399.x.
PMID: 15485482.
26. Saporta M.A., Plante-Bordeneuve V., Misrahi M. et al. Discordant expression of familial amyloid polyneuropathy in monozygotic Brazilian twins. *Amyloid* 2009;16 (1):38–41.
DOI: 10.1080/13506120802676955.
PMID: 19291513.
27. Ruzhansky K., Scoon J., Weimer L.H. et al. Discordant phenotype in monozygotic female twins with Lys35Thr TTR familial amyloidotic polyneuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2014;16(1):1–6.
DOI: 10.1097/CND. 0000000000000040.
PMID: 25137508.

П Р Е С С - Р Е Л И З

Москва, 28–29 октября 2016 г.

Научно-практическая конференция с международным участием «Аутоиммунные поражения периферических нервов и мышц»

28–29 октября 2016 г. в г. Москве на базе Научного клинического центра ОАО «Российские железные дороги» прошла научно-практическая конференция с международным участием «Аутоиммунные поражения периферических нервов и мышц». В двухдневной конференции приняли участие 319 человек, не считая организаторов и участников выставки. В рамках мероприятия прозвучали доклады, касающиеся актуальных вопросов диагностики и современной терапии аутоиммунных болезней нервного аппарата.

Первый день конференции начался с симпозиума, организованного при поддержке компании CSL Behring и посвященного 100-летию описания синдрома Гийена–Барре (СГБ). В обобщающем сообщении (С.С. Никитин, Москва) был рассмотрен интригующий путь развития современных представлений о СГБ как о гетерогенной группе состояний – острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ОВДП), острой моторной аксональной нейропатии, острой моторной и сенсорной аксональной нейропатии, синдрома Миллера Фишера, энцефалита Бикерстафа и других, более редких форм. Обсуждались проблемы диагностики и дифференциальной диагностики СГБ, а также показаны результаты обобщенных исследований по доказанной эффективности терапии высокими дозами внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) человека класса G и программного плазмафереза. Вместе с тем было также указано на необходимость четкого следования клиническим рекомендациям, в частности при назначении ВВИГ добиваться соблюдения прописанных в инструкциях дозировок: наличие обратной корреляционной связи симптомов с уровнем концентрации иммуноглобулина в крови показало, что низкие дозы препарата не обеспечивают клинического улучшения состояния пациента при СГБ. В очередной раз было обращено внимание на то, что с позиции доказательной медицины назначение кортикостероидов при СГБ признано неэффективным и сопряжено с высоким риском развития нежелательных явлений. Назначение кортикостероидов должно быть полностью исключено из алгоритма лечения пациентов с СГБ (Dr. Claudia Sommer, Вюрцбург, Германия). Были представлены клинические наблюдения, основанные на курации самой большой когорты пациентов с СГБ в России (Н.А. Супонева, Москва), рассмотрены особенности ОВДП в детском возрасте (А.К. Шахарян, Москва). На основании данных из 29 городов и областей России, несмотря на трудоемкость, необходимость наличия специального оборудования и персонала, приоритет в лечении СГБ по-прежнему остается за плазмаферезом. В первую очередь это связано с высокой стоимостью ВВИГ.

Большой интерес вызвало сообщение об остаточных нарушениях при отдельных формах СГБ по результатам клинико-нейрофизиологического анализа (Д.А. Гришина, Москва).

В перерывах между докладами присутствующие на конференции активно участвовали в традиционном мастер-классе по клинической электронейромиографии (ЭНМГ) – незаменимому методу диагностики патологии периферической нервной системы (С.Г. Николаев, Владимир), а также имели возможность ознакомиться с информацией о препаратах, используемых сегодня для ВВИГ-терапии (CSL Behring, Швейцария), терапии отдельных орфанных болезней (Genzyme, Франция), и последними инженерными и программными решениями для диагностических нейрофизиологических комплексов (Нейрософт, Россия).

Пленарное заседание было посвящено вопросам диагностики наследственных и аутоиммунных полинейропатий с обсуждением современных возможностей поиска причинного гена и проблем ограничений ДНК-диагностики (С.А. Курбатов, Воронеж). Подробно рассмотрены критерии клинической и нейрофизиологической диагностики хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП) (А.Л. Куренков, Москва), особенности возбудимости периферического нерва при мультифокальной моторной нейропатии (М.О. Ковальчук, Утрехт, Нидерланды). Представлены результаты особенностей сонографических изменений периферических нервов при наследственных полинейропатиях (Е.С. Наумова, Москва) и ХВДП (Д.С. Дружинин, Ярославль). Особенности клиники и тактике ведения пациентов с идиопатическими воспалительными миопатиями были посвящены 2 сообщения (Т.М. Алексеева, Санкт-Петербург; А.Н. Хелковская-Сергеева, Москва). Эффективность использования химерных моноклональных антител к поверхностному антигену В-лимфоцитов – CD20 (ритуксимаб) в терапии пациентов с миастенией была продемонстрирована на клиническом материале случаев, резистентных к рутинным видам терапии (Н.И. Щербакова, Москва).

Второй день конференции открыл обзор особенностей диагностики и подходов к лечению ХВДП по результатам исследования PRIMA (Jean-Marc Legeat, Париж, Франция). Докладчик рассмотрел классификацию аутоиммунных поражений периферической нервной системы, остановился на месте в общей структуре заболеваемости и методах диагностики ХВДП, продемонстрировал сложности, подстерегающие специалистов в отдельных случаях, а также привел примеры алгоритмов терапии. В частности, он упомянул результаты высокодоказательных международных многоцентровых исследований PRIMA (с использованием препарата Привиджен) и ICE, которые в свое время явились основанием для включения ВВИГ в современные схемы терапии ХВДП, что значительно повысило вероятность благоприятных клинических исходов для данной когорты пациентов.

Тему диагностики и современной тактики лечения больных ХВДП продолжили доклады об особенностях этой полинейропатии с острым началом (Н.А. Супонева, Москва), клинических формах ХВДП у детей (А.Л. Куренков, Москва) и успехах в терапии данного заболевания в детском возрасте иммуноглобулинами (Р.Ц. Бембеева, Москва).

Представленные в докладах отечественных экспертов данные нашли подтверждение в результатах проведенного в аудитории письменного анкетирования (М.А. Логунова, Москва). В опросе приняли участие 64 специалиста из 46 лечебно-профилактических учреждений 28 городов России. Большинство опрошенных подтвердили, что случаи СГБ и ХВДП встречаются в их клинической практике, причем многие участвующие в опросе наблюдают таких пациентов регулярно (не реже 1 больного в квартал). Терапией 1-й линии СГБ в России является плазмаферез (48 %), 38 % респондентов для лечения назначали ВВИГ, 10 % опрошенных указали, что вопреки современным рекомендациям по-прежнему продолжают использовать глюкокортикоиды. Результаты анкетирования показали, что аппаратура для проведения высокообъемного плазмафереза имеется только в 59 % лечебно-профилактических учреждений, что вызывает сомнения в адекватной реализации этого метода терапии. Подавляющее большинство (81 %) опрошенных подтвердили, что при выборе ВВИГ принимают во внимание содержание действующего вещества — иммуноглобулина G, но при этом не всегда отдают предпочтение современным препаратам 10 % концентрации. Последнее обстоятельство может быть связано с недостаточным опытом использования препаратов с высокой концентрацией иммуноглобулинов.

Прозвучали доклады о дифференциальной диагностике воспалительных и наследственных миопатий (С.С. Никитин, Москва), тонкостях постановки диагноза и лечения невралгической амиотрофии (Д.С. Дружинин, Ярославль).

Во второй половине дня была представлена тема диагностики различных полинейропатий: ЭНМГ-особенности

характера невралгического повреждения при дифференциальном поиске (Д.А. Гришина, Москва) и магнитно-резонансная картина конского хвоста при ХВДП (А.Ф. Василенко, Челябинск). Был поднят важный вопрос о внедрении в практику унифицированного направления для проведения нейрофизиологического обследования пациента с подозрением на нервно-мышечную патологию. Медицинская аудитория была солидарна с мнением выступающих о том, что необходимость разработки направления связана с недостаточной информированностью врачей о возможностях и ограничениях ЭНМГ-методов, что ведет к снижению понимания полученных результатов и, соответственно, влияет на постановку правильного диагноза. С большим энтузиазмом участники конференции обсуждали материалы, представленные Д.А. Гришиной на основе опыта работы Научного центра неврологии, а также М.О. Ковальчук (Утрехт, Нидерланды) о главных положениях, задачах и целях ЭНМГ-обследования на примере работы неврологического отделения Университетского медицинского центра Утрехта. Было принято решение опубликовать в журнале «Нервно-мышечные болезни» предварительный вариант «Направления на ЭНМГ-исследование» для рассмотрения его всеми заинтересованными специалистами.

Вниманию слушателей были предложены результаты клинических наблюдений воспалительных нейропатий в отдельном регионе (Л.Г. Заславский, Санкт-Петербург), примеры развития ОВДП в ходе лечения хирургической инфекции (Н.В. Заречнова, Нижний Новгород) и СГБ после бариатрической операции (Д.А. Дегтерёв, Москва). Представлены описание практических случаев миастенического синдрома Ламберта—Итона в виде «маски» аутоиммунного процесса (Д.В. Влодавец, Москва), пример лечения синдрома Льюиса—Самнера (В.Н. Киселев, Санкт-Петербург) и данные динамического наблюдения за пациентами с мультифокальной моторной нейропатией на фоне терапии иммуноглобулинами с помощью ультразвукового исследования периферических нервов (Е.С. Наумова, Москва).

В ходе насыщенной программы конференции участникам были продемонстрированы самые разные аспекты диагностики, примеры собственных клинических наблюдений, взгляды российских и зарубежных специалистов на вопросы терапии и постановки диагноза при обнаружении поражения периферической нервной системы. Немаловажно для практикующих врачей, что конференция прошла аккредитацию в системе непрерывного медицинского образования и участие в ней предоставило возможность получения сертификата с начислением образовательных баллов.

Благодарим за подготовку и организацию конференции генерального спонсора — биофармацевтическую компанию CSL Behring, а также компанию Genzyme и ООО «Нейрософт».

Материал подготовила Л. М. Борискина

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 статьи 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 подрисовочными 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 подрисовочной 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 желательнее 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.