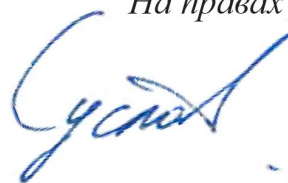


На правах рукописи



СУСЛОВ ВАСИЛИЙ МИХАЙЛОВИЧ

**КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ МАРКЁРЫ
МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА**

14.01.11 – Нервные болезни

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2019

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, доцент Руденко Дмитрий Игоревич

Доктор медицинских наук, профессор Поздняков Александр Владимирович

Официальные оппоненты:

Ключева Елена Георгиевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (СЗГМУ им. И.И. Мечникова), кафедра неврологии имени академика Давиденкова С.Н., профессор.

Трофимова Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России), кафедра рентгенологии и радиационной медицины, профессор.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 11 ноября 2019 года в 10:00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата медицинских наук Д 208.087.05 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2, корпус 2, зал защиты диссертаций.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России по адресу 194100, Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д.16 и на официальном сайте <http://gpmu.org>

Автореферат разослан от « ___ » _____ 2019 года.

Учёный секретарь

Диссертационного совета Д 208.087.05

доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – одна из наиболее частых форм мышечных дистрофий детского возраста. Распространённость МДД в мире составляет от 10 до 12 случаев на 100 тыс., заболеваемость 3,3 на 10 тыс. новорожденных мальчиков (Moat et al., 2013; Mah et al., 2014; Romitti et al., 2015).

Заболевание характеризуется неуклонным прогрессирующим течением, тяжёлой слабостью и атрофией с преимущественным поражением скелетной мускулатуры тазового пояса, бёдер и голеней, что приводит к ранней инвалидизации и утрате способности к самостоятельному передвижению в возрасте около 12 лет. По мере прогрессирования заболевания так же характерно вовлечение аксиальной и проксимальной мускулатуры верхних конечностей и развитие кардиологических, респираторных и ортопедических осложнений. В настоящее время продолжительность жизни у пациентов с МДД составляет в среднем 27,9 лет (от 23 до 38,6 лет) (Passamano et al., 2012).

При МДД ключевым звеном патогенеза является отсутствие выработки белка дистрофина, вследствие мутации в гене *DMD*, что приводит к повышенной проницаемости и разрушаемости мембран миоцитов. Это влечёт за собой повторяющиеся циклы гибели и регенерации миоцитов, сопровождающиеся воспалительными изменениями (Cruz-Guzmán et al., 2015), с последующей фиброзно-жировой дегенерацией мышц (Deconinck et al., 2007). Назначение глюкокортикостероидной (ГКС) терапии позволяет замедлить прогрессирование заболевания за счёт увеличения объёма и силы мышц путём стимуляции выработки инсулиноподобного фактора роста и пролиферации миобластов, а так же за счёт снижения выработки цитокинов и реакции лимфоцитов (Angelini, 2012; Birnkrant et al., 2018). Однако, длительный приём ГКС терапии сопряжён со множеством побочных эффектов, что требует дополнительного контроля эффективности проводимой терапии (Burrow, 1998).

Вышеизложенное обуславливает необходимость в использовании надёжных, эффективных и доступных клинических и инструментальных методов оценки состояния скелетной мускулатуры, применимых на всех стадиях течения МДД. В настоящее время разработано большое количество методов клинической оценки. Однако, не все существующие методы применимы на разных стадиях МДД (ранних и поздних амбулаторных и неамбулаторных стадиях) и могут иметь ограничения в различных возрастных группах. Это обуславливает необходимость в выборе методов, позволяющих проводить оценку с учётом неуклонного прогрессирования заболевания.

Наибольшим диагностическим потенциалом среди инструментальных методов исследования в настоящее время обладает магниторезонансная томография, позволяющая дать качественную и количественную характеристику изменений в скелетной мускулатуре, в том числе определить активность воспалительных процессов (Bluml et al., 2008; Fischmann et al., 2012; Arpan et al., 2013; Wokke et al., 2013; Ricotti et al., 2016; Sinclair et al., 2017).

Выбор клинических и МРТ методик, позволяющих наиболее эффективно оценивать состояние скелетной мускулатуры у пациентов с МДД на разных стадиях течения заболевания является актуальной задачей. Это позволит повысить качество первичной оценки состояния скелетной мускулатуры и динамического наблюдения как естественного течения заболевания так и при проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий.

Цель исследования: Разработать клинические и визуализационные маркёры оценки тяжести поражения скелетных мышц у больных с мышечной дистрофией Дюшенна на разных стадиях течения заболевания для диагностики, мониторинга течения заболевания и оценки эффективности проводимой терапии.

Задачи исследования

- 1) Выделить паттерн поражения скелетной мускулатуры тазового пояса, бёдер и голеней у пациентов с МДД на разных стадиях течения заболевания при помощи мануальной оценки мышечной силы по шкале Medical Research Council (MRC).
- 2) Оценить двигательные возможности у пациентов с МДД на разных стадиях течения заболевания, используя шкалу оценки моторных функций MFM (Motor Function Measure).
- 3) Выполнить полуколичественную и количественную МРТ оценку фиброно-жировой дегенерации мышц тазового пояса, бёдер и голеней у пациентов с МДД на разных стадиях течения заболевания и дать их сравнительную характеристику.
- 4) Определить выраженность воспалительных изменений в скелетных мышцах тазового пояса, бёдер, и голеней используя методику количественной МРТ у пациентов на разных стадиях заболевания и в зависимости от приёма глюкокортикостероидной терапии.
- 5) Сравнить взаимосвязь между результатами полуколичественной и количественной МРТ и двигательными возможностями, оцененными при помощи шкалы MFM у пациентов с МДД на разных стадиях заболевания.
- 6) Сравнить взаимосвязь между результатами полуколичественной и количественной МРТ и силой мышц, оцененной по шкале MRC у пациентов с МДД на разных стадиях заболевания.

Научная новизна

Впервые проведена полуколичественная и количественная МРТ оценка всех мышц тазового пояса, бёдер и голеней у пациентов с МДД на разных стадиях течения заболевания. Проведён сравнительный анализ достоверности данных методик при определении паттерна поражения, продемонстрировавший наибольшую достоверность количественной МРТ методики оценки, по сравнению с полуколичественной.

Впервые проведён корреляционный анализ двигательных возможностей и силы мышц нижних конечностей с результатами количественной и полуколичественной МРТ всех мышц тазового пояса, бёдер и голеней на разных стадиях течения заболевания, демонстрирующий более высокую корреляцию клинических методик обследования с результатами количественной МРТ.

Впервые проведена количественная МРТ оценка активности воспалительных процессов в мышцах у пациентов на разных стадиях течения заболевания и проведено сравнение групп пациентов, принимающих и не принимающих глюкокортикостероидную терапию, позволяющая сделать вывод о возможности применения данной методики в качестве биомаркёра оценки активности воспалительных процессов в мышцах и эффективности проводимой ГКС терапии.

Выявлены особенности паттерна воспалительных изменений в скелетной мускулатуре с преобладанием активности воспалительных процессов в мышцах тазового пояса и бёдер у пациентов, способных к самостоятельному передвижению и в мышцах голени у пациентов без способности к самостоятельному передвижению.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе данного исследования были выявлены наиболее эффективные клинические методики, позволяющие проводить комплексную оценку состояния двигательных функций у пациентов с МДД, начиная с раннего детского возраста.

Было установлено, что применение количественной МРТ при помощи методики селективного разделения сигнала T2 от жира и воды позволяет наиболее достоверно оценивать паттерн фиброзно-жировой дегенерации скелетной мускулатуры.

Так же было выявлено, что количественная МРТ оценка при помощи селективного разделения сигнала T2 от жира и воды позволяет оценивать активность воспалительных процессов в мышцах у пациентов с МДД и может использоваться в качестве биомаркёра эффективности проводимой глюкокортикостероидной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1) Паттерн мышечной слабости у пациентов с МДД, способных к самостоятельному передвижению характеризуется поражением преимущественно проксимальных отделов нижних конечностей с наибольшей слабостью в мышцах-разгибателях бёдер и наибольшей сохранностью мышц-разгибателей и сгибателей голени.

Паттерн мышечной слабости у пациентов с МДД без способности к самостоятельному передвижению характеризуется относительной сохранностью задних групп мышц бёдер и мышц голени.

2) У пациентов с сохранной способностью самостоятельно передвигаться шкала MFM характеризуется наибольшим снижением показателей при оценке заданий на подъём и передвижение (D1).

В группе пациентов без способности к самостоятельному передвижению наибольшая сохранность отмечается при оценке аксиальных и проксимальных (D2), а так же дистальных (D3) двигательных функций.

3) Количественная МРТ при помощи методики селективного разделения сигнала T2 от жира и воды позволяет наиболее достоверно оценивать паттерн поражения мышц при МДД, по сравнению с полуколичественной оценкой у пациентов с МДД на разных стадиях заболевания.

4) Количественная МРТ при помощи методики селективного разделения сигнала T2 от жира и воды позволяет определять активность воспалительных процессов и эффективность глюкокортикостероидной терапии у пациентов с МДД на разных стадиях заболевания

5) Количественная МРТ имеет более высокую корреляцию со всеми исследуемыми шкалами клинической оценки, по сравнению с полуколичественной МРТ оценкой

Степень достоверности

Степень достоверности была обусловлена использованием стандартизованных шкал клинической оценки и современных средств инструментальной диагностики с применением протоколов обследования, продемонстрировавших эффективность при исследованиях с нервно-мышечными заболеваниями. Исследование проводилось при методической помощи и контроле качества отделения экспериментальных визуализационных и клинических исследований Института Миологии (Париж, Франция).

Апробация результатов

Апробация работы проходила на базе многопрофильного центра, консультативно-диагностического центра, а так же отделения лучевой диагностики перинатального центра федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 2 в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук.

Материалы диссертационной работы были доложены на I Национальном конгрессе с международным участием "Здоровые дети – будущее страны" (29–30 мая 2017 г., Санкт-Петербург), VII Балтийском конгрессе по детской неврологии (09.июня 2017 г., Санкт-Петербург), VI международной научно-практической конференции "Врачи мира – пациентам" (11–14 октября 2017 г., Санкт-Петербург), научно-практической конференции "Актуальные проблемы детской неврологии и детской хирургии" (10 апреля 2018 г., Санкт-Петербург), научно-практической конференции "Школа миологии – 2018. Наследственные болезни периферического нейромоторного аппарата в ежедневной практике". (16–19 мая 2018 г., Москва), II Национальном конгрессе с международным участием "Здоровые дети – будущее страны" (24–25 мая 2018 г., Санкт-Петербург).

Заключение этического комитета

Методы работы были одобрены решением этического комитета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 1/2 от 16 января 2017 г.

Объём и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырёх глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего в себя 186 источников, из них 171 – зарубежных и 15 отечественных авторов. Работа изложена на 144 страницах машинописного текста, иллюстрирована 30 таблицами, 26 диаграммами и 3 рисунками.

Личный вклад автора

Формулирование целей, задач, дизайна исследования, выбор и разработка методологии исследования, проведение клинического и инструментального обследования пациентов, интерпретация полученных результатов, статистический анализ, формирование выводов и написание диссертации проводилось автором лично.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 46 пациентов с генетически подтверждённой мышечной дистрофией Дюшенна. Пациенты были разделены на две группы (способные и не способные к самостоятельному передвижению).

Мануальная оценка силы мышц по шкале Medical Research Council (MRC) была выполнена 32 пациентам в возрасте от 5,1 до 16,7 лет. Был проведён расчёт индекса силы мышц тазового пояса, бёдер, голеней, а так же общего счёта для нижних конечностей (все исследуемые мышцы тазового пояса, бёдер и голеней).

По шкале Motor Function Measure (MFM) были обследованы 46 пациентов в возрасте от 2,1 до 16,7 лет. Были рассчитаны двигательные возможности по подразделам: подъём и передвижение (D1), аксиальные и проксимальные двигательные функции (D2), дистальные двигательные функции (D3) и общий счёт.

Полуколичественная и количественная МРТ мышц была проведена 32 пациентам в возрасте от 5,1 до 16,7 лет. Была обследована контрольная группа, состоящая из 10 здоровых добровольцев в возрасте от 5,8 до 17,8 лет. Визуализация скелетных мышц проводилась на магнитно-резонансном томографе Philips Ingenia, напряженностью магнитного поля 1,5Т. Использовалась поверхностная приемно-излучающая катушка для тела. Количественная оценка проводилась с применением T2 Multi-Slice-Multi-Echo (MSME) последовательности (TE = 10-200 ms, TR = 3500 ms, flip angle = 90°, refocusing control angle 180°, slices = 7, slice gap = 15 mm, slice thickness = 10 mm). Изображения были получены в аксиальных проекциях. Оценивались от 5 до 7 срезов с дальнейшим подсчётом средних значений для каждой исследуемой мышцы. Количественная оценка проводилась с применением трёхэкспоненциальной методики расчёта с разделением на водный и жировой сигнал от каждой мышцы. Для полуколичественной оценки были получены T1-ВИ (TE = 9 ms, TR = 500 ms, flip angle = 90°, slices = 10, slice gap = 5 mm, slice thickness = 5 mm) в аксиальных проекциях. При балльной оценке изображений рассматривались срезы, расположенные в центре брюшка описываемой

мышцы. Полуколичественная оценка фиброзно-жировой дегенерации проводилась по модифицированной шкале Mercuri.

При количественной МРТ оценке активности воспалительных процессов в мышцах пациенты были дополнительно разведены на три группы: принимающие ГКС терапию (с сохранной способностью самостоятельно передвигаться), не принимающие ГКС терапию (с сохранной способностью самостоятельно передвигаться), не принимающие ГКС терапию (без способности самостоятельно передвигаться).

Статистический анализ проводился при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.23. Рассчитаны средние значения, доверительный интервал и t-критерий Стьюдента при сравнении средних величин при $p=0.05$. Корреляционный анализ при сопоставлении клинических данных, возраста и результатов количественной оценки МРТ мышц проводился по методу Пирсона. Корреляционный анализ данных полуколичественной МРТ проводился по методу Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка силы мышц по шкале MRC у пациентов, способных к самостоятельному передвижению

В группе пациентов с сохранной способностью к передвижению было выявлено снижение силы мышц тазового пояса и бёдер в среднем до $71,2 \pm 4,1\%$ и силы мышц голени до $98,4 \pm 2,0\%$. Сила мышц голени в среднем составляла $98,4 \pm 2,0\%$. Наиболее сохранным было разгибание и сгибание голени (средний балл 4,7 и 4,8). Наибольшая мышечная слабость выявлялась при разгибании бёдер (средний балл 2,5) (диаграмма 1).

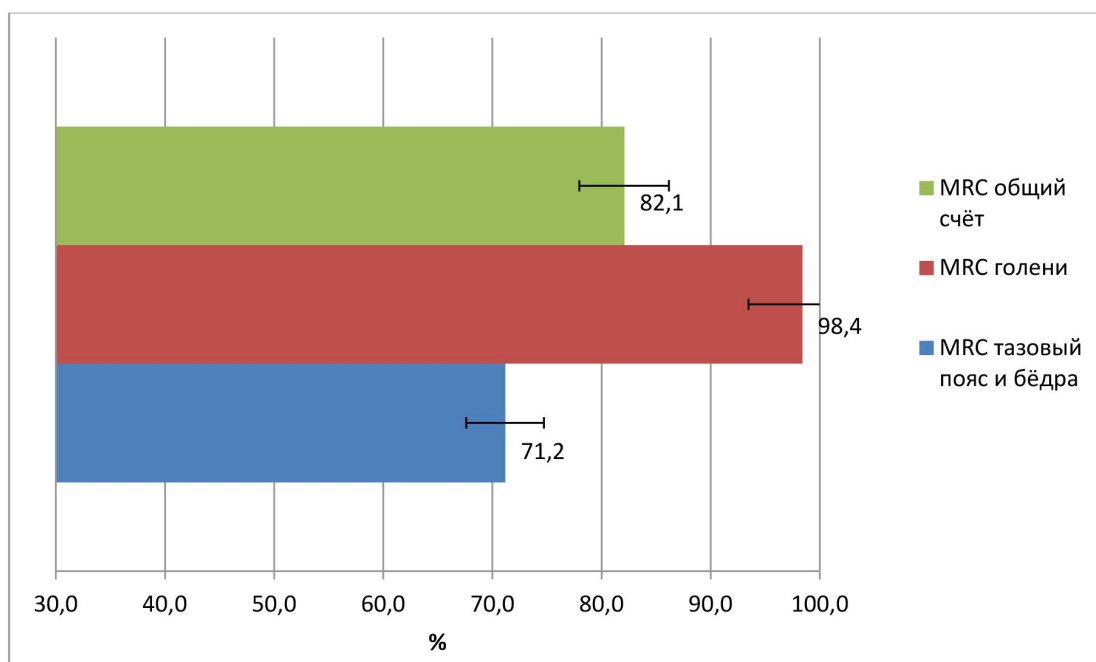


Диаграмма 1 – Сила мышц пациентов, способных к самостоятельному передвижению, оцененная по шкале MRC (средние значения в %)

Оценка силы мышц по шкале MRC у пациентов без способности к самостоятельному передвижению

Пациенты без способности к самостоятельному передвижению характеризовались снижением силы мышц тазового пояса и бёдер в среднем до $16,0 \pm 9,2\%$ и силы мышц голени до $57,0 \pm 18,6\%$. Отмечалась наибольшая сохранность мышц-сгибателей голени (средний балл 2,6) и сгибателей пальцев ног и стопы (средний балл 3,3 и 3,0). Наибольшая слабость отмечалась при отведении и разгибании бёдер (0 баллов), а так же при приведении и сгибании бёдер (средний балл 0,4) (диаграмма 2).

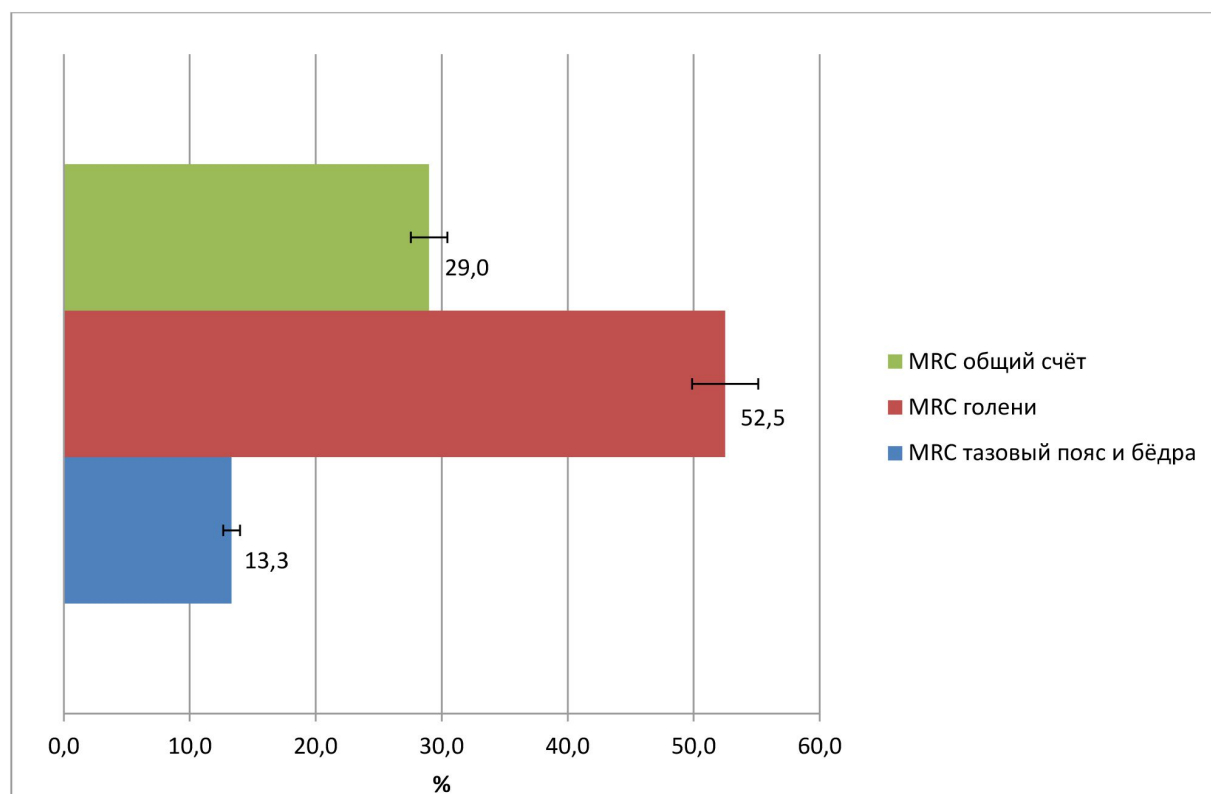


Диаграмма 2 – Результаты оценки силы мышц по шкале MRC у пациентов без способности к самостоятельному передвижению (средние значения в %)

Оценка двигательных возможностей по шкале Motor Function Measure у пациентов, способных к самостоятельному передвижению

По данным шкалы MFM пациенты с МДД с сохранной способностью к передвижению характеризовались снижением показателей способности к вертикализации и ходьбе (D1) в среднем до 77,8%, начиная с двухлетнего возраста. Двигательные возможности аксиальной и проксимальной мускулатуры (D2) характеризовались снижением в среднем до 98,4%, а дистальные двигательные возможности (D3) в среднем до 97,5%. Общее нарушение двигательных возможностей составляло в среднем 90,0% (диаграмма 3)

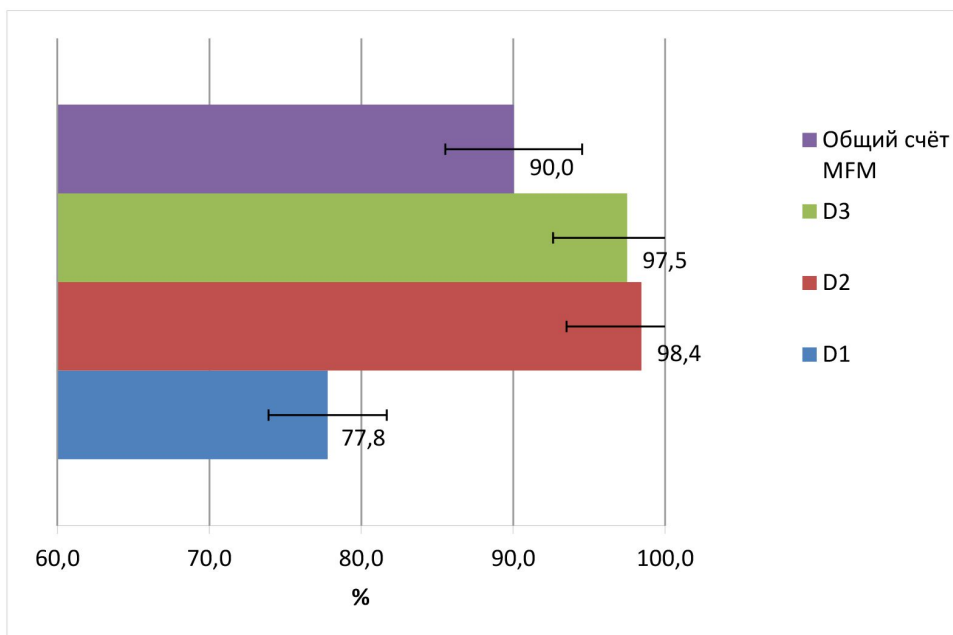


Диаграмма 3 – Результаты оценки двигательных возможностей по шкале MFМ, (средние значения в %) пациентов, способных к самостоятельному передвижению

Оценка двигательных возможностей по шкале Motor Function Measure у пациентов без способности к самостоятельному передвижению

У пациентов с МДД без способности к самостоятельному передвижению было выявлено снижение показателей способности к вертикализации и ходьбе (D1) в среднем до 1,7%. Двигательные возможности аксиальной и проксимальной мускулатуры (D2) характеризовались снижением в среднем до 47,0%, а дистальные двигательные возможности (D3) в среднем до 67,5%. Общее снижение двигательных возможностей в среднем составляло 33,1% (диаграмма 4).

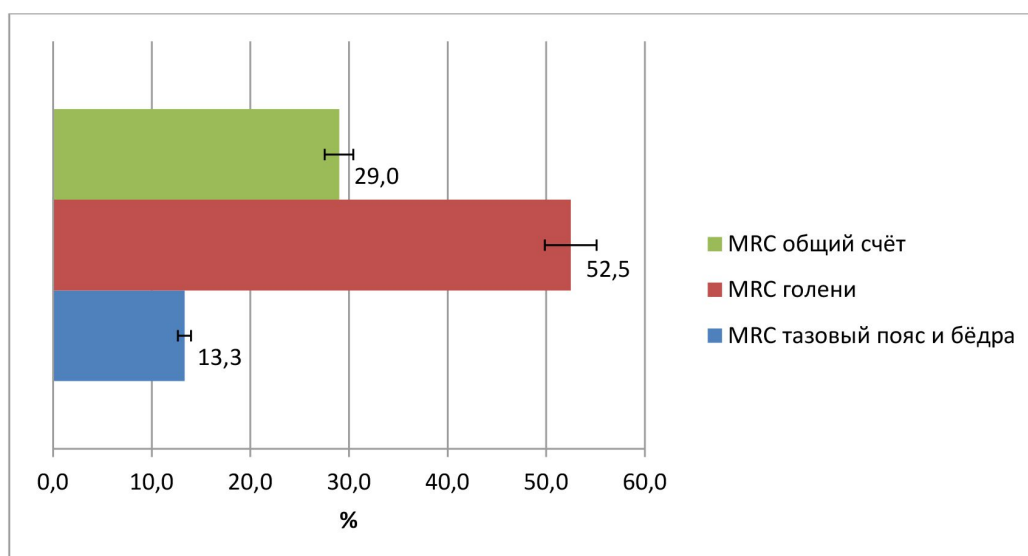


Диаграмма 4 – Результаты оценки двигательных возможностей по шкале MFМ, (средние значения в %) пациентов, способных к самостоятельному передвижению

Полуколичественная оценка фиброзно-жировой дегенерации мышц у пациентов, способных к самостоятельному передвижению

По результатам полуколичественной оценки, группа пациентов с сохранной способностью к самостоятельному передвижению характеризовалась симметричным паттерном поражения скелетной мускулатуры тазового пояса, бёдер и голеней во всех скелетных мышцах. Наибольшая степень жировой дегенерации в мышцах тазового пояса была представлена в *m. gluteus maximus* с двух сторон (средний балл = 3,2) и *m. gluteus medius* (средний балл = 3,0). При исследовании мышц бёдер были выявлены наибольшие изменения в *m. adductor magnus* с двух сторон (средний балл = 3,6). Наименьшие изменения были выявлены в *m. semitendinosus* (средний балл = 1,8), *m. sartorius* (средний балл = 1,5), *m. gracilis* (средний балл = 1,0), *m. adductor brevis* (средний балл = 0,9) и *m. adductor longus* (средний балл = 0,9). При проведении полуколичественной оценки мышц голеней было выявлено наибольшее поражение *m. peroneus* (средний балл = 2,4), медиальных (средний балл = 2,1) и латеральных (средний балл = 2,0) головок *m. gastrocnemius* и *m. soleus* (средний балл = 2,0). Наименьшая степень жирозамещения была выявлена в *m. extensor digitorum longus* (средний балл = 0,3), *m. tibialis posterior* (средний балл = 0,2) и *m. flexor digitorum longus* (средний балл = 0,1).

Полуколичественная оценка фиброзно-жировой дегенерации мышц у пациентов без способности к самостоятельному передвижению

В группе пациентов без способности к самостоятельному передвижению Наибольшая степень жирозамещения в скелетной мускулатуре тазового пояса была представлена в *m. gluteus maximus* с двух сторон (средний балл = 4,0) и *m. gluteus medius* (средний балл = 4,0). При исследовании мышц бёдер были выявлены наибольшие изменения в длинных (средний балл = 4,0) и коротких (средний балл = 3,9) головках *m. biceps femoris* и наибольшая сохранность *m. sartorius* (средний балл = 2,5) и *m. gracilis* (средний балл = 1,9). Полуколичественная оценка мышц голеней в данной группе продемонстрировала наибольшее поражение *m. peroneus* (средний балл = 3,7), *m. soleus* (средний балл = 3,6), а так же медиальных (средний балл = 3,5) и латеральных (средний балл = 3,2) головок *m. gastrocnemius*. Наименьшая степень жирозамещения была выявлена в *m. extensor digitorum longus* (средний балл = 1,7), *m. tibialis posterior* (средний балл = 1,4) и *m. flexor digitorum longus* (средний балл = 1,0).

Количественная оценка фиброзно-жировой дегенерации мышц у пациентов, способных к самостоятельному передвижению

Группа пациентов с сохранной способностью к самостоятельному передвижению характеризовалась симметричным паттерном поражения скелетной мускулатуры тазового пояса, бёдер и голеней во всех скелетных мышцах. Была отмечена наибольшая жировая дегенерация в *m. gluteus maximus* с двух сторон (54,4 и 55,2%) и *m. gluteus medius* (45,7% и 45%). Наименьшие

изменения были выявлены в *m. gluteus minimus* (22,9% и 22,8%), а так же в *m. iliopsoas* (19,2% и 19,8%). По данным количественной МРТ мышц бёдер были выявлены наибольшие изменения в *m. adductor magnus* с двух сторон (62% и 62,8%). Наименьшие изменения были выявлены в *m. adductor brevis* (27,6% и 27,7%), *m. adductor longus* (26,4% и 27,3%), *m. semitendinosus* (25,3% и 25,2%), а так же в *m. sartorius* (20,4% и 21,8%) и *m. gracilis* (12,6% и 14,5%). При исследовании мышц голеней у пациентов с сохранной способностью передвигаться было выявлено наибольшее поражение *m. peroneus* (29,2% и 27,8%), медиальных (22,6% и 21,8%) и латеральных (21,5% и 21,9%) головок *m. gastrocnemius* и *m. soleus* (19,9% и 19,5%) и *m. tibialis anterior* (17,5 и 17,8%). Наименьшие патологические изменения были выявлены в *m. tibialis posterior* (12,1% и 11,6%) и *m. flexor digitorum longus* (11,5% и 11,7%).

Количественная оценка фиброзно-жировой дегенерации мышц у пациентов без способности к самостоятельному передвижению

Группа пациентов без способности к самостоятельному передвижению так же характеризовалась симметричным паттерном поражения скелетных мышц тазового пояса, бёдер и голеней во всех скелетных мышцах. По данным количественной МРТ мышц тазового пояса была отмечена наибольшая жировая дегенерация в *m. gluteus medius* с двух сторон (91,6% и 92,7%,) и *m. gluteus maximus* (88,7% и 89,2%). При количественной оценке мышц бёдер были выявлены наибольшие изменения в *m. adductor magnus* с двух сторон (94,2% и 94,5%). Количественная МРТ мышц голеней у пациентов без способности к самостоятельному передвижению характеризовалась наибольшим поражением *m. peroneus* (75,8% и 75,9%), медиальных (71,1% и 69,8%) и латеральных (67,9% и 68,1%) головок *m. gastrocnemius*, *m. soleus* (65,5% и 67%), а так же *m. tibialis anterior* (63,6% и 63%). Остальные скелетные мышцы голени характеризовались относительной сохранностью: *m. extensor digitorum longus* (41,6% и 39,5%), *m. flexor hallucis longus* (30,8% и 31,8%), *m. flexor digitorum longus* (27,1% и 26,6%), *m. tibialis posterior* (25,7% и 27,5%).

Количественная оценка выраженности воспалительной активности в скелетных мышцах

По данным количественной МРТ при обследовании здоровых добровольцев средние значения интенсивности сигнала T2 от воды в мышцах тазового пояса составляли $32,7 \pm 0,7$ мс, у пациентов, не принимающие ГКС терапию (с сохранной способностью самостоятельно передвигаться) – $39,5 \pm 1,0$ мс, у пациентов, принимающих ГКС терапию (с сохранной способностью самостоятельно передвигаться) - $37,0 \pm 0,9$ мс. У пациентов без способности к самостоятельному передвижению - $32,6 \pm 1,7$ мс (диаграмма 5).

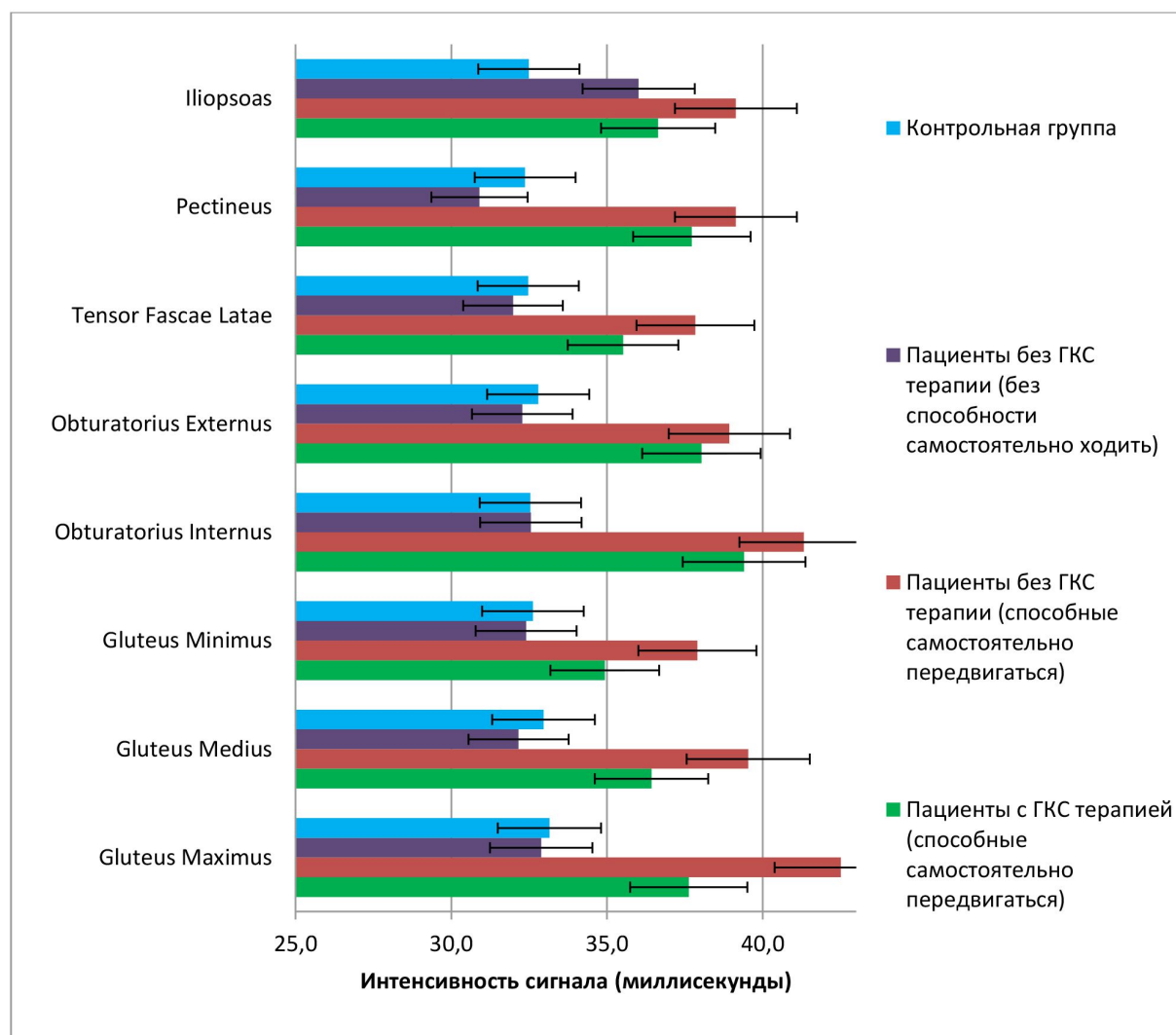


Диаграмма 5 – Воспалительная активность заболевания в скелетных мышцах тазового пояса по данным количественной МРТ (интенсивность МР-сигнала в миллисекундах)

При исследовании мышц бёдер средние значения сигнала T2 от воды в мышцах бёдер в группе здоровых добровольцев составляли $32,9 \pm 0,6$ мс, в группе пациентов, не принимающих ГКС терапию (с сохранной способностью самостоятельно передвигаться) – $37,5 \pm 1,2$ мс, у пациентов принимающих ГКС терапию (с сохранной способностью самостоятельно передвигаться) – $34,4 \pm 1,2$ мс, у пациентов, не принимающих ГКС терапию (без способности к самостоятельному передвижению) – $30,1 \pm 1,6$ мс (диаграмма 6).

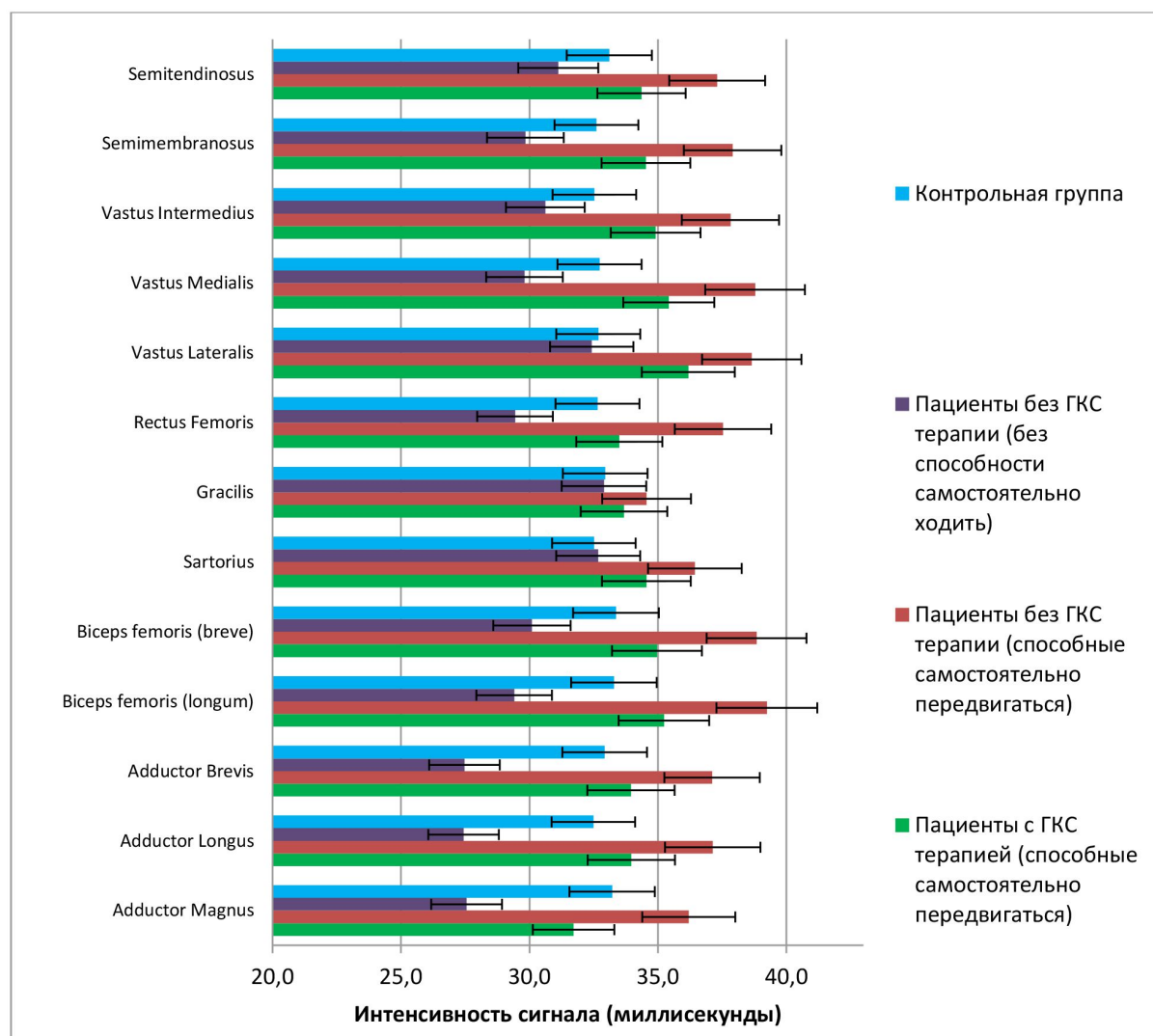


Диаграмма 6 – Воспалительная активность заболевания в скелетных мышцах бёдер по данным количественной МРТ (интенсивность МР-сигнала в миллисекундах)

Средние значения сигнала T2 от воды в мышцах голени в группе здоровых добровольцев составляли $32,5 \pm 0,6$ мс, у пациентов, не принимающих ГКС терапию (с сохранной способностью самостоятельно передвигаться) – $38,3 \pm 1,0$ мс, у пациентов, принимающих ГКС терапию (с сохранной способностью самостоятельно передвигаться) – $35,0 \pm 0,6$ мс, в группе пациентов, не принимающих ГКС терапию (без способности к самостоятельному передвижению) – $36,0 \pm 1,7$ мс (диаграмма 7).

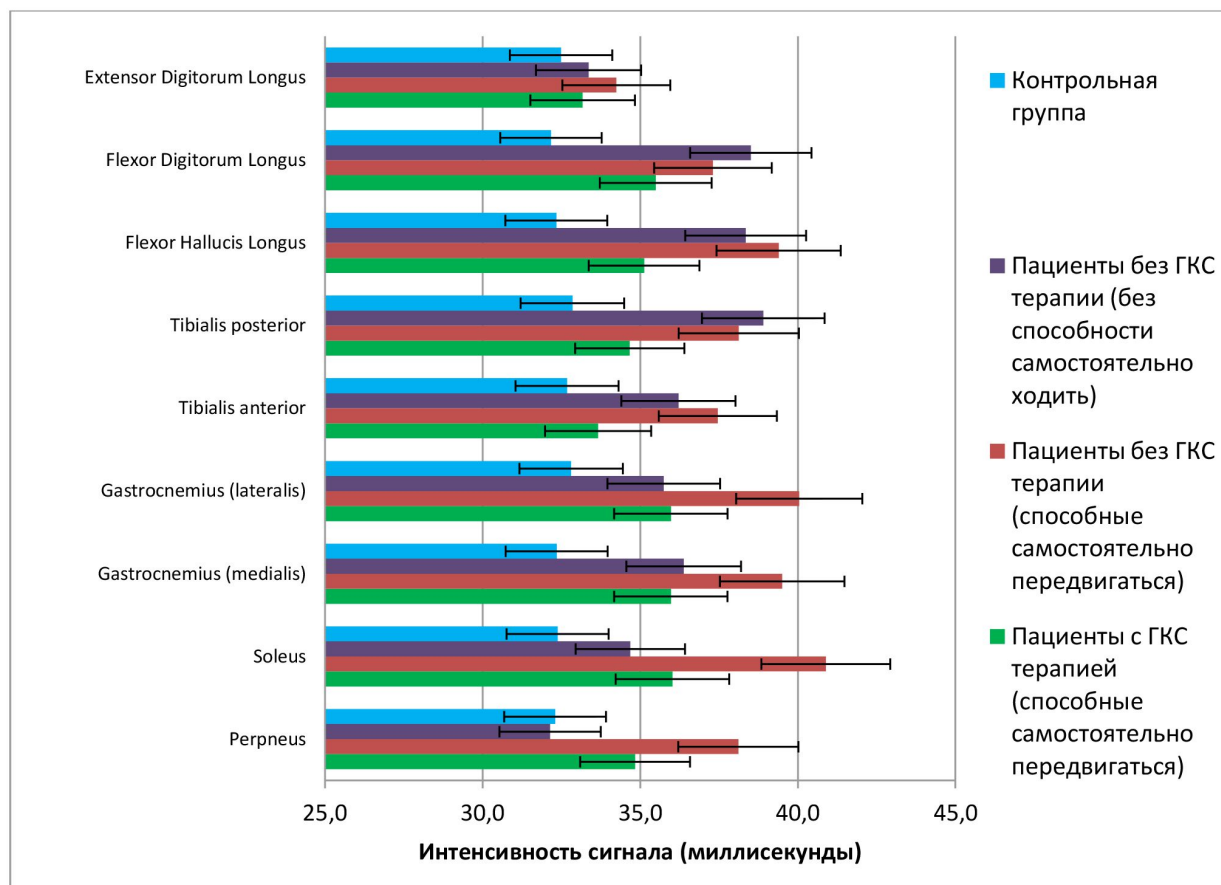


Диаграмма 7 – Воспалительная активность заболевания в скелетных мышцах голени по данным количественной МРТ (интенсивность МР-сигнала в миллисекундах)

Оценка корреляции между клиническими и визуализационными данными и возрастом пациентов

В группе пациентов, способных к самостоятельному передвижению результаты оценки по шкале MFM возможностей к подъёму и передвижению (D1), аксиальные и проксимальные двигательные возможности (D2) и общий счёт MFM, а так же результаты оценки силы мышц тазового пояса и бёдер и общий счёт MRC характеризовались преимущественно высокой ($r=-0,70-0,86$, $p<0,05$) обратной корреляцией с результатами количественной оценки фиброзно-жировой дегенерации мышц бёдер и преимущественно заметной ($r=-0,53-0,63$, $p<0,05$) обратной корреляцией с количественной МРТ мышц тазового пояса. Количественная МРТ мышц голени характеризовалась преимущественно слабой ($r=-0,1$) и умеренной ($r=-0,32-0,47$, $p<0,05$) обратной корреляцией как с результатами шкалы MFM (задания D1, D3 и общий счёт), так и с оценкой силы мышц голени по шкале MRC. При проведении корреляционного анализа возраста пациентов с результатами количественной МРТ было выявлено преобладание высокой ($r=0,70-0,84$, $p<0,05$) прямой корреляции с поражением мышц бёдер, заметной ($r=0,53-0,64$, $p<0,05$) прямой корреляции с поражением мышц тазового пояса и умеренной ($r=0,32-0,38$) прямой корреляции с поражением мышц голени.

В группе пациентов без способности к самостоятельному передвижению было выявлено преобладание высокой корреляции результатов количественной МРТ оценки фиброзно-жировой дегенерации тазового пояса, бёдер и голеней со всеми заданиями шкалы MFM (D1, D2, D3 и общий счёт) и с результатами оценки силы мышц тазового пояса, бёдер и голеней по шкале MRC ($r=-0,70-0,92$, $p<0,05$). Возраст пациентов без способности к самостоятельному передвижению характеризовался преобладанием высокой прямой корреляции с результатами количественной МРТ тазового пояса, бёдер и голеней ($r=0,70-0,90$, $p<0,05$).

В группе пациентов, способных к самостоятельному передвижению результаты полуколичественной МРТ оценкой фиброзно-жировой дегенерацией мышц тазового пояса, бёдер и голеней характеризовались заметной ($r=-0,50-0,67$, $p<0,05$) и умеренной ($r=-0,34-0,45$, $p<0,05$) обратной силой корреляции с результатами оценки двигательных возможностей по шкале MFM (D1, D2, D3 и общий счёт) и результатами оценки силы мышц тазового пояса, бёдер и голеней по шкале MRC. Возраст пациентов характеризовался преобладанием заметной ($r=0,51-0,59$, $p<0,05$) прямой корреляции с поражением мышц тазового пояса, умеренной ($r=0,30-0,45$) прямой корреляции с поражением мышц бёдер и слабой ($r=0,1-0,24$) прямой корреляции с поражением мышц голеней.

В группе пациентов без способности к самостоятельному передвижению результаты полуколичественной МРТ оценкой фиброзно-жировой дегенерацией мышц тазового пояса, бёдер и голеней характеризовались преобладанием заметной ($r=-0,50-0,67$, $p<0,05$), умеренной ($r=-0,34-0,45$, $p<0,05$) и слабой ($r=-0,1-0,25$) обратной корреляции с результатами оценки двигательных возможностей по шкале MFM (D1, D2, D3 и общий счёт) и результатами оценки силы мышц тазового пояса, бёдер и голеней по шкале MRC. Возраст пациентов без способности к самостоятельному передвижению характеризовался преобладанием заметной ($r=0,54-0,56$) прямой корреляции с поражением мышц тазового пояса, умеренной ($r=0,40$) и слабой ($r=0,1-0,26$) прямой корреляции с поражением мышц бёдер. С поражением мышц голеней была выявлена высокая ($r=0,70-0,72$, $p<0,05$) и заметная ($r=0,50-0,60$) прямая корреляция.

ВЫВОДЫ

1) В группе пациентов с сохранной способностью к передвижению при оценке по шкале MRC выявляется наибольшее снижение силы мышц бёдер со слабостью при разгибании и отведении бёдер.

В группе пациентов без способности к самостоятельному передвижению наиболее информативной является оценка силы мышц голеней, выявлена преимущественная сохранность мышц-сгибателей и разгибателей пальцев. При оценке силы мышц бёдер наиболее сохраняемыми являются мышцы-сгибатели бёдер.

2) В группе пациентов с сохранной способностью к передвижению наибольшую информацию о снижении двигательных возможностей при оценке по шкале MFM даёт оценка заданий, направленные на оценку подъёма и

передвижения (D1). Аксиальные, проксимальные (D2) и дистальные (D3) двигательные возможности в данной группе пациентов являлись относительно сохранными.

В группе пациентов без способности к самостоятельному передвижению наиболее информативными являются задания, направленные на оценку аксиальных и проксимальных (D2), а так же дистальных (D3) двигательных возможностей.

3) Количественная МРТ с применением методики селективного разделения сигнала T2 от жира и воды характеризуется большей достоверностью при определении паттерна фиброзно-жировой дегенерации скелетных мышц тазового пояса, бёдер и голеней по сравнению с полуколичественной МРТ оценкой по шкале Mercuri у пациентов с МДД на всех стадиях течения заболевания.

4) Количественная МРТ с применением методики селективного разделения сигнала T2 от жира и воды позволяет достоверно определять активность воспалительных процессов в скелетных мышцах при МДД и оценивать эффективность проводимой глюкокортикостероидной терапии.

5) При проведении корреляционного анализа во всех исследуемых группах выявляется преобладание высокой и заметной корреляции количественной МРТ мышц тазового пояса и бёдер с заданиями D1, D2 и общим счётом шкалы MFM, а так же с возрастом пациентов ($p=0,01$). Количественная МРТ мышц голеней характеризуется заметной и умеренной корреляцией с заданиями D3 шкалы MFM и высокой корреляцией с возрастом пациентов ($p=0,01$).

Полуколичественная МРТ мышц тазового пояса, бёдер и голеней во всех исследуемых группах характеризовалась преобладанием заметной, умеренной и слабой корреляции со шкалой MFM и высокой силой корреляции с возрастом пациентов.

б) Корреляционный анализ во всех исследуемых группах демонстрирует преобладание высокой и заметной корреляции количественной МРТ мышц тазового пояса и бёдер с исследованием силы мышц тазового пояса и бёдер, общим счётом шкалы MRC и с возрастом пациентов ($p=0,01$). Количественная МРТ мышц голеней характеризуется заметной и умеренной корреляцией с результатами оценки силы мышц голеней по шкале MRC и высокой корреляцией с возрастом пациентов ($p=0,01$).

Полуколичественная МРТ мышц тазового пояса, бёдер и голеней во всех исследуемых группах характеризуется преобладанием заметной, умеренной и слабой корреляции со шкалой MRC и высокой корреляцией с возрастом пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При клинической оценке пациентов с МДД на всех стадиях течения заболевания рекомендуется применение шкалы Motor Function Measure для оценки снижения двигательных функций как при первичном осмотре, так и при динамическом наблюдении.

При оценке по шкале MFM пациентов с сохранный способностью к передвижению рекомендуется рассматривать задания D1 и общий счёт шкалы

МФМ в качестве маркера тяжести течения заболевания. У пациентов без способности к самостоятельному передвижению маркерами тяжести заболевания служат задания D2 и D3, а так же общий счёт шкалы МФМ.

При проведении МРТ мышц рекомендуется применение количественной оценки выраженности фиброзно-жировой дегенерации при помощи методики селективного разделения сигнала T2 от жира и воды (MSME последовательности с дальнейшим трёхэкспоненциальным расчётом).

При МРТ обследовании пациентов с сохранной способностью к передвижению рекомендуется исследование мышц бёдер. У пациентов без способности к самостоятельному передвижению рекомендуется проведение МРТ мышц голени.

Для определения активности воспалительных процессов в скелетных мышцах и оценки эффективности проводимой противовоспалительной терапии при помощи МРТ так же рекомендуется использование методики селективного разделения сигнала T2 от жира и воды (MSME последовательности с дальнейшим трёхэкспоненциальным расчётом).

Для оценки воспалительных изменений в скелетных мышцах у пациентов с сохранной способностью к передвижению рекомендуется проведение МРТ мышц тазового пояса и бёдер. У пациентов без способности к самостоятельному передвижению наиболее информативным является исследование мышц голени.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Суслов, В.М. Корреляционный анализ T2-взвешенных изображений и шкалы Medical Research Council у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, не получавших глюкокортикостероидную терапию / В.М. Суслов, А.В. Поздняков, Д.О. Иванов, Д.И. Руденко, Д.А. Малек, А.Д. Сулова, Д.И. Ульяненко. // **Педиатр**. – 2017. – № 6. – С. 72–79.
2. Суслов, В.М. Анализ данных магниторезонансной визуализации скелетных мышц и двигательных возможностей, у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна. / Д.О. Иванов, В.М. Суслов, Д.И. Руденко, А.В. Поздняков, Г.А. Сулова, А.Д. Сулова // **Медицинский вестник Северного Кавказа**. – 2018. – №13. – С. 596–599.
3. Суслов, В.М. Диагностика мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера (тезисы) / В.М. Суслов, В.И. Гузева, И.В. Охрим, Е.А. Ефет, У.Ш. Эрзиханова // Трудные и редкие клинические случаи. Диагностика и лечение эпилепсии: сборник докладов. Выпуск X. Санкт-Петербург. – 2015. – С. 116–117.
4. Суслов, В.М. Мышечная дистрофия Дюшенна, сопряженная с врождённой гипоплазией коры надпочечников, глицеролкиназной недостаточностью, нарушением окисления короткоцепочечных жирных кислот и нарушением обмена аминокислот: аланина, глицина, лейцина (клиническая картина и обследование) (тезисы) / В.М. Суслов, В.И. Гузева, О.В. Гузева, Л.В. Дитковская, Е.Н. Суспицын // Трудные и редкие клинические случаи.

Диагностика и лечение эпилепсии: сборник докладов. Выпуск X. Санкт-Петербург. – 2015. – С. 155–158.

5. Суслов, В.М. Перспективы магнитно-резонансной томографии скелетных мышц в диагностике прогрессирующей миодистрофии Дюшенна (тезисы) / Д.И. Руденко, В.М. Суслов // XV Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения». – 2016. – С. 77–78.

6. Суслов, В.М. Использование компьютерной томографии в диагностике нервно-мышечных заболеваний (тезисы) / В.М. Суслов, Д.И. Руденко, В.И. Гузева, О.В. Гузева // VI Балтийский конгресс по детской неврологии Санкт-Петербург Сборник тезисов конгресса. Под редакцией: проф. Гузевой В.И. Санкт-Петербург. – 2016. – С. 305–306.

7. Суслов, В.М. Сравнительный анализ клинической картины мышечной дистрофии Дюшенна у детей (тезисы) / В.М. Суслов, Д.И. Руденко, В.И. Гузева, О.В. Гузева // VI Балтийский конгресс по детской неврологии. Сборник тезисов конгресса. Под редакцией: проф. Гузевой В.И. Санкт-Петербург. – 2016. – С. 306–307.

8. Суслов, В.М. Оценка функциональных возможностей пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна в медицинской реабилитации (тезисы) / В.М. Суслов // Актуальные вопросы реабилитации. Часть 1. Сборник трудов VII научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербург. – 2016. – С. 46–48.

9. Суслов, В.М. Мышечная дистрофия Дюшенна: психологические аспекты течения заболевания (тезисы) / В.М. Суслов // Конгресс с международным участием "Здоровые дети – будущее страны". – 2017. – С. 309.

10. Суслов, В.М. Функциональная и магниторезонансная оценка состояния скелетных мышц нижних конечностей у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна (тезисы) / Д.И. Руденко, В.М. Суслов // VII Балтийский конгресс по детской неврологии. Сборник тезисов конгресса:/ Под редакцией: профессора Гузевой В.И. Санкт-Петербург. – 2017. – С. 317–318.

11. Imaging methods in Duchenne muscular dystrophy (literature review) / V.M. Suslov, D.I. Rudenko, A.V. Pozdnyakov, [Электронный ресурс] // Международный неврологический журнал. – 2017. – №2 – Режим доступа: <http://inj.zaslavsky.com.ua/article/view/100199>

12. Суслов, В.М. Оценка функционального статуса нижних конечностей у детей с мышечной дистрофией Дюшенна с применением шкал Medical Research Council и Vignos. / В.М. Суслов, А.Д. Сулова // Norwegian Journal of development of the International Science. – 2017. – № 12. С. 65–68.

13. Суслов, В.М. Оценка двигательной функции и силы мышц нижних конечностей у детей с мышечной дистрофией Дюшенна (тезисы) / В.М. Суслов // Актуальные вопросы детской медицинской реабилитации. – 2017. – С. 36.

14. Суслов, В.М. Водная T2 как биомаркер воспалительных изменений скелетных мышц у пациентов с мышечной Дистрофией Дюшенна / В.М. Суслов // Врач-аспирант. – 2019. – №1(92). С.10–15.

Список сокращений

1. MFM – Motor Function Measure
2. MMT – manual muscle testing
3. MRC – Medical Research Council
4. MSME – multi slice multi echo
5. TE – echo time
6. TR – repetition time
7. АЛТ – аланинаминотрансфераза
8. АСТ – аспартатаминотрансфераза
9. ГКС – глюкокортикостероиды
10. КФК – креатинфосфокиназа
11. ЛДГ – лактатдегидрогеназа
12. МДД – мышечная дистрофия Дюшенна
13. МРТ – магниторезонансная томография
14. МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
15. T1-ВИ – T1 взвешенные изображения
16. УЗИ – ультразвуковое исследование