

статочністю дихальних м'язів застосовувалися адаптовані для МР-досліджень пристрої для ІВЛ (Servo 900 D Ventilator, Siemens, Forchheim, Німеччина) і монітор (Maglife C Plus, Brucker-Schiller, Wissembourg, Франція).

Після первинної укладки за час руху хворого від голови до голени дослідження включає 3–7 стадій. Для кожної стадії отримували фронтальні Т1-важкі турбо-спін-ехо і STIR послідовності. Потім отримані дані автоматично (без вирівнювання оператором) зливалися в одне зображення за допомогою додаткового програмного забезпечення постачальника. Т1-важкі турбо-спін-ехо і Т2-важкі одномоментні послідовності з насиченням жирової тканини отримувалися для всього тіла з допомогою такої ж процедури.

Максимальне вікно фокусування (FOV) 530 і 500 мм (при 1.5Тл і 3Тл) є достатньо великим для сканування будь-якого хворого, в т. ч. і з надлишковою масою тіла. Для досягнення таких показників більшої повинна бути правильно розташована, а руки повинні бути укладені щільно вздовж туловища або на ній.

В дослідженні не використовувалися контрастні речовини і фільтрація серцевих і дихальних артефактів. У хворих, здатних затримувати дихання, на етапі проходження грудної клітки використовували послідовність, що включає методіку багаторазової затримки дихання. Таким чином, середнє час дослідження (від моменту входу в приміщення до виходу з нього) становило 48 хвилин.

Раніше вже було показано, що Т1-важкі послідовності можуть бути корисними для клініки спадкових міопатій завдяки їх чутливості як до м'язової атрофії, так і до посилення сигналу, пов'язаного з жировою ін-

фільтрацією. Ми додали STIR і Т2 насичуючі жирову тканину послідовності, оскільки вони інформативні в відношенні локального набряку і/або запалення в м'язах і дозволяють диференціювати запальні міопатії. Розподіл інтенсивності патологічного сигналу і залучення різних м'язів класифікувалося за шкалою від 1 до 4 (за E. Mercuri). Аналіз виконувався для 90 м'язів або м'язових груп, виділялося 8 анатомічних областей: лице, шия, плечовий пояс, руки (до ліктя), верхня і нижня половина туловища, тазовий пояс, бедро і гомілка. Для кожної підгрупи хворих і м'язової групи визначалася медіана значень Т1-сигналу. Ми виявили, що стан більшості м'язів легше оцінити за поперечними зображеннями. Повне дослідження кожного м'яза легко виявляє найменші зміни, яким може піддаватися тільки частина м'яза, і має переваги в порівнянні з вибірковою МРТ. Однак, деякі м'язи, такі як височна, міжреберні, грудно-ключичнососудиста, трапецієвидна краще оцінюються на фронтальних зрізах. Повна оцінка фронтальних зрізів дає додаткову оцінку жирової інфільтрації і дозволяє уточнити загальний показник стану м'язів. Було встановлено, що жирове заміщення не завжди однорідно протягом від проксимальних до дистальних відділів м'яза. Особливо показові в цьому відношенні довгі м'язи типу широкої і сідлистої.

МРТ всього тіла є безпечною, швидкою і доступною методикою, що забезпечує повне картографування м'язів у хворих з спадковими міопатіями. Така МРТ дає більше інформації, ніж вибіркова і, відповідно, може мати більше значення для оцінки тяжкості залучення м'язів і прогресування захворювання.

УДК 616.74-007.17

Volker Straub, prof.

Institute of Human Genetics, Newcastle University (Newcastle upon Tyne, UK)

THE LIMB GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHIES — AN OVERVIEW

Fifteen years ago the first disease-causing mutation in a form of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy was reported. The limb-girdle muscular dystrophies are a group of disorders which were historically grouped together because of the shared clinical feature of predominant involvement of the «limb-girdle» (pelvic and shoulder) musculature. This clinical finding is not unique to the disorders within the "LGMD" classification, and conversely, the LGMD classification also contains genetically defined disorders where there is a broad heterogeneity of presentation and muscle involvement. The molecular basis of the diseases is also highly heterogeneous. The process of gene identification in LGMD has involved a combination of linkage and candidate gene analysis, resulting in a gene and protein based classification that includes at least 4 known genes causing an autosomal dominant disease (LGMD1) and at least 14 known genes causing an autosomal recessive condition (LGMD2). The genes and proteins causing the diseases in these groups

show a huge range of localisation across the muscle fibre, from sarcolemma to nuclear envelope, with functions ranging from structural to enzymatic.

The generation of mouse models helped to improve our understanding of the pathogenesis of the diseases and also served to study therapeutic possibilities. All of the LGMDs are rare conditions, which is one of the reasons why there have only been very few controlled clinical trials. Other reasons include insufficient natural history data and the lack of standardized assessment criteria and validated outcome measures.

Therapeutic possibilities are currently mainly restricted to symptomatic treatment and the treatment of disease complications. New efforts in translational research on the other hand and the development of molecular therapeutic approaches suggest that more promising clinical trials will be carried out in LGMD in the coming years.

volker.straub@ncl.ac.uk www.ncl.ac.uk/ihg

Волкер Штрауб, проф.

Інститут генетики людини, Університет Ньюкасла (Ньюкасл, Великобританія)

Конечностно-поясні м'язові дистрофії (огляд)

Со часу відкриття першої аутосомно-рецесивної мутації, являючоїся етіологічною причиною конечностно-поясної м'язової дистрофії (КПМД), до нинішнього часу минуло 15 років. КПМД є групою захворювань, які історично об'єднані схожою клінічною симптоматикою залучення конечностно-поясної (плечі і таз) групи м'язів. Упомянута клінічна симптоматика не є унікальною для групи захворювань, що належать до КПМД, і навпаки,

в групу входять захворювання з визначеною/однаковою мутацією, але широким спектром проявів і залучення м'язів. Молекулярна основа КПМД також є дуже гетерогенною. В процесі ідентифікації патологічних генів використовується комбінація линк-аналізу і аналізу генів-кандидатів, в результаті чого створюється класифікація, в основі якої лежить патологічний ген і змінений білок. На сьогодні така класифікація включає 4 відомих аутосомно-домінантних

варианта (КПМД1) и 14 аутосомно-рецессивных (КПМД2). Гены и протеины, являющиеся основой этих подгрупп, демонстрируют огромное разнообразие локализации внутри мышечного волокна — от сарколеммы до ядерной мембраны, и функций — от структурных до ферментативных.

В настоящее время созданы животные модели, которые позволили улучшить наше понимание патогенеза, и позволяют разрабатывать лечебные подходы. Все варианты КПМД являются редкими состояниями, что является одной из причин

малого количества контролируемых клинических испытаний. Другая причина — недостаточность катамнестических данных и отсутствие стандартных критериев оценки течения болезни и результатов лечения.

Лечебные возможности в настоящее время ограничены симптоматическим лечением и лечением осложнений. В то же время, усилия по внедрению теоретических исследований в практику и молекулярная терапия позволяют надеяться на проведение многообещающих клинических испытаний в ближайшие годы.

УДК 616.74-06:611.73

Volker Straub, prof., TREAT-NMD coordinator

Institute of Human Genetics, Newcastle University (Newcastle upon Tyne, UK)

ACCELERATING TRANSLATIONAL RESEARCH BY INTERNATIONAL NETWORKING — THE TREAT-NMD MODEL

Inherited neuromuscular diseases (NMDs) form a large group of diseases, each of which is individually rare (prevalence < 5/10,000). They are present in all populations and affect both sexes and children and adults. Most NMDs result in chronic long-term disability, posing a significant healthcare burden for society. Death may result from cardiac and respiratory muscle involvement. The goal of existing management is to minimise the impact of complications such as joint or spinal deformity and improve cardiac and respiratory function as there are currently no curative treatments for any NMD. Consequently this is an area where there has been a relative dearth of clinical trials and little concerted activity for the development of standards of care or validated outcome measures for assessment of efficacy. At the same time, knowledge of disease-causing genes has begun to allow the elucidation of the molecular pathological mechanisms underlying NMDs, leading to plans for specific gene based therapies or targeted pharmaceutical approaches. Some of these treatment options are beginning to move to limited human studies. Examples include antisense oligonucleotide treatment for Duchenne Muscular Dystrophy (DMD), myostatin inhibition in a range of muscular dystrophies, gene therapy approaches to DMD and pharmacological approaches to survival motor neuron gene (SMN) upregulation in Spinal Muscular Atrophy (SMA). These developments, while universally welcomed amongst scientists, clinicians and patient organisations, have exposed the lack of harmonisation in the neuromuscular field which is hindering a smooth move into clinical trials.

TREAT-NMD is an EU-funded Network of Excellence facilitating collaborative research in neuromuscular disease

that aims to overcome this lack of harmonisation and create the infrastructure to ensure that the most promising new therapies reach patients as quickly as possible. Since the network was launched in January 2007 it has built up the tools that industry and researchers need to bring promising new therapies more quickly from the lab to the clinic.

Infrastructures developed in the last two years include:

- A global patient registry for patients with DMD and SMA containing key genetic and clinical data for recruitment into clinical trials and providing improved access to relevant information on standards of diagnosis and care
- A registry of clinical care and trial sites with neuromuscular expertise and the capacity to conduct clinical trials
- A registry of outcome measures used in assessing therapies for neuromuscular conditions
- Standard Operating Procedures for animal models of disease to ensure comparability of results from different centres
- Internationally agreed standards of care for SMA and DMD to help spread best practice worldwide
- Facilities for training investigators and clinical evaluators in the specifics of clinical trials and other training opportunities for clinicians and researchers
- A therapeutics advisory committee to impartially evaluate the case for moving promising new drugs forward into clinical trials

These tools are already being extended to additional countries worldwide and to a wide range of other neuromuscular conditions, and many of them can also serve as a model for "trial readiness" in other areas of medicine and genetics.

volker.straub@ncl.ac.uk www.treat-nmd.eu

Волкер Штрауб, проф., TREAT-NMD-координатор

Институт генетики человека, Университет Ньюкасла (Ньюкасл, Великобритания)

Ускорение внедрения в практику результатов экспериментальных исследований в области нейромышечных заболеваний — модель TREAT-NMD

Наследственные нейромышечные заболевания (НМЗ) представляют собой большую группу, состоящую из множества редких состояний (частотой менее 5:10 000). Эти заболевания представлены во всех популяциях и им подвержены как дети, так и взрослые обоих полов. Большинство НМЗ приводят к хронической многолетней инвалидности и возлагают значительное бремя на общество. Причиной смерти, как правило, является вовлечение в процесс дыхательных и сердечной мышц. Поскольку в настоящее время для этой группы больных не существует этиопатогенетической терапии, на сегодня основной задачей медицинского ухода является минимизация воздействия осложнений, таких как деформация позвоночника и суставов, и поддержка сердечной и дыхательной функций. В связи с этим в области НМЗ имеется относительный дефицит как собственно клинических испытаний, так и активности,

связанной с разработкой стандартов медицинского ухода и шкал оценки эффективности. В то же время, выяснение молекулярных механизмов, лежащих в основе НМЗ, позволяет разрабатывать специфические фармацевтические подходы к лечению. Некоторые из этих подходов уже продвинулись до стадии ограниченных исследований в клинике. Примеры подобного продвижения относятся к лечению прогрессирующей мышечной дистрофии (ПМД) Дюшенна антисмысловыми олигонуклеотидами, применением ингибиторов миостатина при различных миодистрофиях, генной терапии при ПМД Дюшенна и фармакологическими подходами к усилению активности гена, продуцирующего белок выживания мотонейронов при спинальной мышечной атрофии (СМА).

Несмотря на то, что эти достижения вызывают всеобщее удовлетворение среди ученых, клиницистов и пациентов, недостаток