

ЛЕКЦИЯ

© ВЛОДАВЕЦ Д.В., КАЗАКОВ Д.О., 2014

УДК 616.74-009-073.756.8:537.635

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ МЫШЦ ПРИ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ*Влодавец Д.В., Казаков Д.О.*

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Обособленное структурное подразделение НИКИ педиатрии, 125412, Москва, Талдомская 2, Россия

Диагностика нервно-мышечных заболеваний представляет собой значительную сложность из-за выраженной клинико-генетической гетерогенности. К сожалению, морфологи в России применяют очень ограниченное количество иммуногистохимических методик для анализа мышечного биоптата, а белковый иммуноблоттинг вообще не применяется. Это затрудняет постановку правильного диагноза с последующим его подтверждением генетически. Одним из современных методов диагностики может быть МРТ мышц. Авторами проведен анализ выборки из 231 пациента, которых направляли на МРТ мышц при подозрении на нервно-мышечное заболевание. У 125 (54,1%) пациентов после проведения МРТ мышц удалось заподозрить, а впоследствии и подтвердить на генетическом уровне диагноз нервно-мышечного заболевания. Были уточнены следующие диагнозы: прогрессирующей мышечной дистрофии (ПМД) Дюшенна, миопатии Бетлема, ПМД Эмери–Дрейфуса, поясно-конечностных мышечных дистрофий 2А (кальпаинопатия) и 2В (дисферлинопатия) и др. Для каждого из описанных заболеваний выявлены патогномичные паттерны поражения отдельных мышц или групп мышц, полученных при сканировании бедра и голени. Среди оставшихся 106 пациентов диагноз нервно-мышечного заболевания был снят у 57 (24,7%) пациентов. У этих пациентов не было выявлено никаких дегенеративных изменений мышц нижних конечностей. У 49 (21,1%) больных были выявлены неспецифические дегенеративные изменения в мышцах, которые позволили предположить различные дифференциально-диагностические алгоритмы для определения конкретных нервно-мышечных заболеваний. Учитывая полученные данные, можно утверждать, что метод МРТ мышц бедра и голени высокоинформативен для больных с нервно-мышечной патологией и может применяться не только с диагностической целью, но и для оценки степени дегенерации мышечной ткани в динамике.

Ключевые слова: МРТ мышц; нервно-мышечные заболевания; жировая дегенерация мышц; специфические паттерны поражения мышц; T1- и T2- импульсная последовательность; STIR; паттерн «полос тигра»; поясно-конечностная мышечная дистрофия 2А типа; ПМД Дюшенна; фенотип Эмери–Дрейфуса; миопатия Бетлема.

DIAGNOSTIC OPPORTUNITIES OF MUSCLE MRI IN NEUROMUSCULAR DISORDERS*Vlodavets D.V., Kazakov D.O.*

Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Autonomous structural subdivision Research Institute of Pediatrics, 125412, Moscow, Taldomskaya 2.

Considerable clinical and genetic heterogeneity of neuromuscular disorders poses a significant challenge for their diagnosis. Unfortunately in Russia, morphologists use very limited amount of immunohistochemical techniques in analysis of muscle biopsy, and such method as quantified protein western blotting is not used at all. This situation does not facilitate provisional diagnosis, that later could be confirmed genetically. One of the modern diagnostic methods is muscle MRI. We examined 231 patients with suspicion on neuromuscular disorder using muscle MRI. Muscle MRI with following genetic examination able to establish the correct diagnosis in 125 cases (54.1%). Muscle MRI allowed to diagnose such neuromuscular diseases as Duchenne muscular dystrophy, Bethlem myopathy, Emery-Dreifuss muscular dystrophy, LGMD 2A (calpainopathy) and LGMD 2B (dysferlinopathy). We revealed the special diagnostic pattern of skeletal muscles degeneration in lower extremities for each of above mentioned diseases. In 57 (24.7%) patients the diagnosis of neuromuscular disease was withdrawn due to complete absence of degenerative changes and in 49 (21.4%) patients we found nonspecific degenerative changes in the muscles that gave us various differential diagnostic algorithms. In conclusion, we consider MRI of thigh and calf muscles as a highly informative tool for patients with neuromuscular disorders that can be used not only for diagnostic purposes, but also for assess of progression of muscle degeneration.

Key words: Muscle MRI; neuromuscular disorders; fatty degeneration of muscle; specific patters of muscle damage; T1 SE; T2 SE; STIR, «tiger» pattern; LGMD 2A; Duchenne Muscular Dystrophy; Emery-Dreifuss phenotype; Bethlem myopathy.

Нервно-мышечные заболевания (НМЗ) — группа гетерогенных болезней с различными клиническими проявлениями, главными из которых являются прогрессирующая мышечная слабость и утомляемость, различный возраст дебюта, повышенный уровень фермента креатинфосфокиназы (КФК) и

дистрофические изменения с некрозами и регенерацией мышечных волокон. НМЗ являются одними из самых распространенных среди наследственных болезней человека. К сегодняшнему дню разработаны диагностические критерии основных форм наследственных НМЗ, изучены отдельные звенья

их патогенеза. Однако выраженная клинико-генетическая гетерогенность НМЗ обуславливает значительную сложность для их дифференциальной диагностики.

При установлении диагноза учитываются возраст появления первых клинических симптомов заболевания, тип миодистрофического поражения (дистальный и/или проксимальный), локализация атрофий, наличие или отсутствие псевдогипертрофий, фасцикуляций, расстройств чувствительности, крампи, скелетных деформаций, суставно-мышечных контрактур, состояния мышечного тонуса и сухожильных рефлексов, а также темп течения и прогрессирования заболевания.

Большое значение имеют анализ родословной проба́нда, а также типы наследования, которые при НМЗ могут быть аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным, X-сцепленным, могут встречаться и спорадические случаи (мутации *de novo*).

Диагностически значимыми являются следующие методы: биохимический анализ крови, электромиография — ЭНМГ (стимуляционная и игольчатая), ультразвуковое исследование мышц, магнитная резонансная томография мышц (МРТ мышц), морфологическое исследование биоптата мышечной ткани, молекулярно-генетические исследования.

В биохимическом анализе крови исследуется активность КФК, лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Повышение активности КФК свидетельствует об активном распаде мышечных волокон (рабдомиолиз). Показатель активности КФК весьма вариабелен, так как активность КФК при врожденных миопатиях обычно варьирует в пределах физиологической нормы или может быть повышена в 5–10 раз, а при прогрессирующих мышечных дистрофиях и поясно-конечностных мышечных дистрофиях возможно ее повышение в сотни раз. Однако повышение КФК не всегда означает наличие НМЗ, мы отмечали повышение содержания КФК у некоторых пациентов с детским церебральным параличом, поствакцинальными осложнениями полиомиелита, анафилактией. Активность ЛДГ, как правило, варьирует в пределах физиологической нормы или может быть несколько повышена (до 2–3 раз).

ЭНМГ — современный и высокоинформативный метод диагностики НМЗ. У больных с первично-

мышечными заболеваниями выявляются изменения в виде снижения амплитуды интерференционной кривой, снижения длительности потенциалов двигательных единиц, увеличения количества полифазных и псевдополифазных потенциалов. Скорости проведения по двигательным и чувствительным волокнам снижаются при наследственных мотосенсорных полиневропатиях I типа. Аксональные изменения регистрируются при наследственных мотосенсорных полиневропатиях II типа, но могут регистрироваться и при первично-мышечных заболеваниях, являясь в этом случае вторичными. Выраженность ЭНМГ-изменений зависит от формы и тяжести клинических проявлений миопатического симптомокомплекса [1]. ЭНМГ не позволяет установить точный диагноз, однако при использовании метода можно дифференцировать первично-мышечные поражения, болезни мотонейронов и полиневропатии различного генеза.

Хорошей неинвазивной методикой является ультразвуковое исследование мышц, позволяющее с большой долей вероятности (от 86 до 91%) отличить здорового пациента от больного с нервно-мышечной патологией. Кроме того, существует возможность дифференцировать больных с нейрогенной патологией и первично-мышечными поражениями [2]. Эффективность этого метода невысока у маленьких детей [3]. Учитывая вариабельность поражения мышц при мышечных дистрофиях и ограничение метода глубиной сканирования УЗ-датчика, практически невозможно выявить поражение глубоко расположенных мышц и невозможно установить точный диагноз.

Одним из важнейших методов диагностики НМЗ является морфологический анализ мышечной ткани, включая иммуногистохимические методы исследования, а также белковый иммуноблоттинг.

Важным и высокотехнологичным методом является секвенирование ДНК и другие молекулярно-генетические исследования, направленные на выявление мутаций в конкретных генах. Однако генетические исследования очень дороги и на сегодняшний момент не представляется возможным исследование всех генов, которые могут отвечать за развитие НМЗ. Учитывая, что в России данные технологии являются редкостью, а исследование белкового иммуноблоттинга при морфологическом исследовании вообще не проводится, возрастает необходимость разработки, проведения и внедрения широкодоступных методов исследования и диагностики, таких как МРТ мышц.

МРТ мышц — неинвазивный диагностический метод, позволяющий выявить дегенеративные изменения, жировую инфильтрацию, наличие отека и воспалительных изменений скелетной мускулатуры. Эта методика также достаточно четко позволяет разграничить анатомические структуры исследуемой области (можно выделить отдельные мышцы, сосудисто-нервные пучки, подкожно-жировую клетчатку, фасции, кости) (рис. 1).

Метод основан на получении серий изображений

Сведения об авторах:

Влодавец Дмитрий Владимирович — канд. мед. наук, заместитель руководителя Детского нервно-мышечного центра, ст. научн. сотр. отдела психоневрологии и эпилептологии, Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России НИКИ педиатрии, 125412, Москва, ул. Талдомская 2; e-mail: mityaus@gmail.com;

Казаков Дмитрий Олегович — врач отделения лучевой диагностики, обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России НИКИ педиатрии, 125412, Москва, ул. Талдомская 2; e-mail: kazakov495@gmail.com.

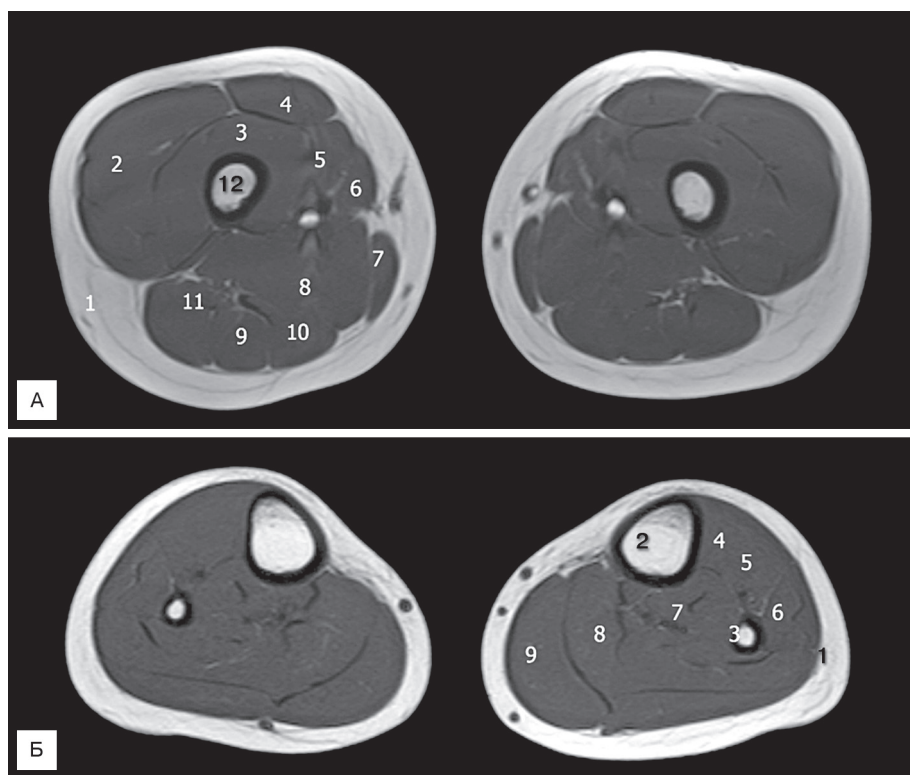


Рис. 1. Нормальное МРТ-изображение бедра (А) и голени (Б) здорового ребенка.

На изображениях бедра (А) можно четко различить подкожную жировую клетчатку (1), *m. vastus lateralis* (2), *m. vastus intermedius* (3), *m. rectus femoris* (4), *m. vastus medialis* (5), *m. sartorius* (6), *m. gracilis* (7), *mm. adductores* (8), *m. semimembranosus* (9), *m. semitendinosus* (10), *m. biceps femoris* (11), бедренную кость (12).

На изображениях голени (Б) можно четко различить подкожную жировую клетчатку (1), большеберцовую кость (2), малоберцовую кость (3), *m. tibialis anterior* (4), *m. extensor digitorum longus* (5), *m. peroneus longus* (6), *m. tibialis posterior* (7), *m. soleus* (8), *m. gastrocnemius* (9).

с использованием МР-томографа во фронтальной и аксиальной ориентации срезов и использованием Т1- и Т2-импульсных последовательностей мышц бедра и голени у больных с НМЗ.

МРТ основана на явлении ядерного магнитного резонанса атомов водорода на возбуждение их определенной комбинацией электромагнитных волн под воздействием постоянного магнитного поля высокой напряженности.

Метод ядерного магнитного резонанса позволяет изучать организм человека на основе насыщенности тканей организма водородом и особенностей их магнитных свойств, связанных с нахождением в окружении разных атомов и молекул. Ядро водорода состоит из одного протона, который имеет магнитный момент (спин) и меняет свою пространственную ориентацию, а также при воздействии дополнительных полей, называемых градиентными, и внешних радиочастотных импульсов, подаваемых на специфической для протона при данном магнитном поле резонансной частоте. На основе параметров протона (спинов) и их векторного направления, которые могут находиться только в двух противоположных фазах, а также их привязанности к магнитному моменту протона можно установить, в каких именно тканях находится тот или иной атом водорода. Если поместить протон во внешнее магнитное поле, то его магнитный момент будет либо сонаправлен, либо противоположно направлен магнитному моменту поля, причем во втором случае его энергия будет выше. При воздействии на исследуемую область электромагнитным излучением определенной частоты часть протонов поменяют свой магнитный момент на

противоположный, а потом вернуться в исходное положение. При этом системой сбора данных томографа регистрируется выделение энергии во время «расслабления» (релаксации) предварительно возбужденных протонов.

Так как наибольшее содержание атомов водорода отмечается в молекуле воды, то изменение количества свободной воды (атомов водорода) и ее внутриклеточное распределение изменяют интенсивность сигнала от ткани.

Т1-импульсная последовательность основана на коротком TR (времени повторения импульса) и коротком TE (период от момента воздействия 90 градусов импульса до приема эхо-сигнала). При исследовании здоровой мышечной ткани время релаксации Т1 велико, а у жировой ткани значение этого показателя сравнительно мало. Получается, что Т1-импульсная последовательность очень чувствительна к выявлению жировой дегенерации в скелетных мышцах. Так как отложение жира в мышцах является признаком хронического заболевания, Т1-взвешенные изображения часто бывают бесполезны на ранней стадии клинического течения нервно-мышечных заболеваний.

В этом случае применяется Т2-импульсная последовательность, при которой параметры TR и TE длинные. У здоровой мышечной ткани время релаксации Т2ВИ короткое, в то время как у воды и у жировой ткани — длинное. Таким образом, Т2-взвешенные изображения крайне чувствительны к повышению содержания как воды, так и жира в мышце, что крайне эффективно на ранних стадиях заболевания, а также помогает в визуализации повышенного содержания воды в пораженных мыш-

Таблица 1

Шкала степеней дегенерации мышечной ткани, выявляемой при оценке МРТ мышц (модификация по E. Mercuri, 2002)

Баллы	Степени дегенерации мышечной ткани
0	Нормальная мышечная ткань
1	Начальные проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон с небольшими участками повышения МР-сигнала
2a	Поздние проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон с многочисленными отдельными участками повышения МР-сигнала, начинающимися сливаться, с вовлечением до 30% объема конкретной мышцы
2b	Поздние проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон многочисленными отдельными участками повышения МР-сигнала, начинающимися сливаться, с вовлечением от 30 до 60% объема конкретной мышцы
3	Появления размытости и нечеткости из-за слияния не менее 3 областей в одной мышце с повышением МР-сигнала
4	Последняя стадия дегенерации мышечной ткани, замещение ее соединительной и жировой тканями с повышенным МР-сигналом, при этом различимы кольца фасций и нервно-сосудистые пучки

цах, вследствие воспаления или усиленного притока крови.

Метод МРТ имеет значительное преимущество перед рентгеновской компьютерной томографией (РКТ), потому что при МРТ отсутствует лучевая нагрузка, и при РКТ значительно хуже дифференцируются различные ткани. РКТ также уступает МРТ в выявлении фиброза, отека и воспалительных изменений.

Несмотря на выраженные патологические отклонения, которые можно выявить на T1- и T2-импульсных последовательностях, МРТ-данные изображения не являются достаточными для диагностики при некоторых нервно-мышечных нарушениях. И жировые ткани, и вода на T2- импульсной последовательности выглядят светлыми. Таким образом, невозможно отличить жир от отека лишь на основании подобных серий. Однако метод инверсия-восстановление короткими тау-волнами STIR (от англ. — short TI Inversion Recovery — STIR) может удалить сигнал от жировых тканей, что позволяет различить отек и жировую дегенерацию. Импульсная последовательность STIR особенно важна в отдельных случаях, когда имеются подозрения на воспалительные изменения в мышечной ткани. Импульсная последовательность STIR может быть использована вместо T2-импульсной последовательности. В ряде случаев вместо STIR используют взвешенную по протонной плотности томографию в сочетании с подавлением сигнала от жира, что также позволяет визуализировать отек в достаточных анатомических подробностях.

На базе ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» МЗ РФ нами проводились исследования МРТ мышц нижних конечностей на МР-томографе компании «Toshiba» с напряженностью магнитного поля в 1.5 Тл. Протокол исследования включал

в себя сканирование в режимах обычного T1ВИ и T2ВИ в режиме подавления жировой ткани, с фронтальной и аксиальной ориентацией срезов через обе конечности и глубиной среза 5 мм.

Для интерпретации полученных данных и установления степеней поражения мышечной ткани в каждой отдельной мышце бедра и голени мы использовали шкалу дегенерации мышечной ткани, предложенную E. Mercuri в 2002 г. (табл.1) [4]. Основой диагностики по данной методике являются выявление степеней дегенерации каждой отдельной мышцы бедра и голени, а также оценка патогномоничных паттернов поражения групп мышц, полученных при сканировании бедра и голени.

Обследован 231 пациент с подозрением на НМЗ или с уже установленным диагнозом НМЗ. Возрастные характеристики группы — от 2 до 28 лет.

Из всей группы у 125 (54,1%) пациентов удалось при помощи МРТ выявить повреждение мышц в виде жировой дегенерации НМЗ, которое в дальнейшем было подтверждено при помощи молекулярно-генетических методов диагностики.

Среди оставшейся группы из 106 пациентов диагноз НМЗ был снят у 57 пациентов, что составило 24,7%. У этих пациентов не было выявлено никаких

Таблица 2

Структура обследованных больных с нервно-мышечными заболеваниями при помощи МРТ мышц

Диагноз	Ген	Число больных (n = 125)
Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна	<i>DMD</i>	68
Врожденная мышечная дистрофия, коллагенопатия Ульриха–Бетлема	<i>Col VI</i>	16
Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса	<i>EMD, Lamin A/C</i>	9
Врожденная мышечная дистрофия, тип 1А (мерозинопатия)	<i>LAMA2</i>	5
Поясно-конечностная мышечная дистрофия, тип 2А (кальпаинопатия)	<i>CAPN3</i>	4
Спинальная мышечная атрофия	<i>SMN</i>	4
Прогрессирующая мышечная дистрофия Ландузи–Дежерина	<i>DUX4</i>	3
Врожденная структурная миопатия «центрального» стержня/многоствержневая миопатия	<i>RYR1</i>	3
Поясно-конечностная мышечная дистрофия, тип 2D (альфа-саркогликанопатия)	<i>SGCA</i>	3
Полимиозит/ дерматополимиозит	-	3
Наследственная мотосенсорная полиневропатия Шарко–Мари–Тута 1-го типа	<i>PMP</i>	2
Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера	<i>DMD</i>	2
Миотония Томсена	<i>CLCN1</i>	2
Наследственная миопатия с включениями телец, тип Нонака	<i>GNE</i>	1

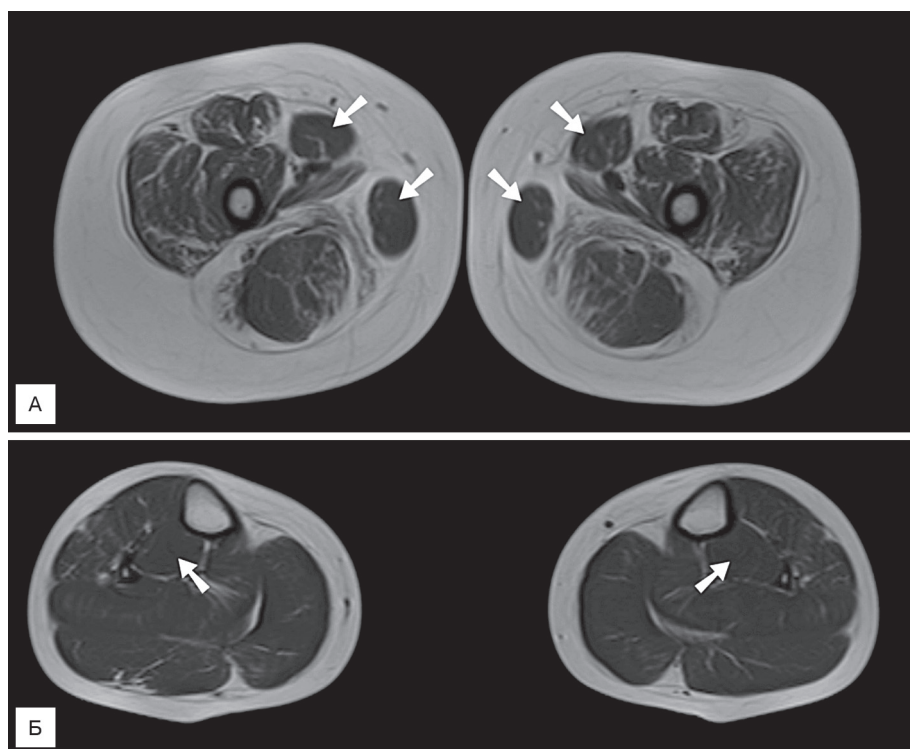


Рис. 2. МРТ-изображение бедра (А) и голени (Б) у больного дистрофинопатией (ПМД Дюшенна).

На Т1ВИ бедра отмечается поражение мышц передней группы: m. vastus lateralis, m. vastus medialis, m. vastus intermedius, m. rectus femoris; и поражение мышц задней группы: mm. adductores, m. biceps femoris. При относительной сохранности отдельных мышц бедра: m. sartorius, m. gracilis, m. semimembranosus, m. semitendinosus. Стрелками отмечены наименее пораженные мышцы бедра: m. sartorius, m. gracilis. На Т1ВИ голени отмечается слабовыраженное поражение всех мышц голени, кроме m. tibialis posterior (обозначены стрелками). Описываемые изменения являются специфическим паттерном поражения мышц бедра и голени при ПМД Дюшенна.

дегенеративных изменений при МРТ мышц нижних конечностей. У 49 (21,2%) пациентов были выявлены неспецифические дегенеративные изменения в мышцах, которые позволили предложить различные дифференциально-диагностические ряды НМЗ. Также этим пациентам было предложено повторить МРТ мышц в динамике через 1–2 года с целью выявления прогрессирующих дегенеративных изменений в мышцах, которые в дальнейшем могут сформировать специфические паттерны поражения мышц.

Распределение пациентов по формам НМЗ представлено в табл. 2.

Ниже мы приводим несколько клинических примеров, в диагностике которых помогла МРТ мышц. Более того, некоторые диагнозы не смогли бы быть уточнены без данной методики. В клиническом примере №1 нами проводилась не только диагностика, но оценка прогрессирования дегенеративных изменений при прогрессирующей мышечной дистрофии (ПМД) Дюшенна. В клинических примерах № 2–5 МРТ мышц проводилась с диагностической целью и позволила установить правильный клинический диагноз.

Клинический пример 1

Больной Григорий Г., 9 лет, рос и развивался по возрасту до 6,5 лет. В 6,5 лет родители обратили внимание на трудности подъема по лестнице притом, что спускался хорошо. Родители обратились к врачам — ортопеду и неврологу по месту жительства, диагностировано плоскостопие. Позднее проф. А.В. Свирским предположено наличие у ребенка ПМД Дюшенна. Консультирован в Московском детском нервно-мышечном цен-

тре. В то время в биохимическом анализе крови КФК 10014 Е/л, ЛДГ 2187 Е/л, АЛТ 186 МЕ/л, АСТ 247 МЕ/л. Проведена ДНК-диагностика методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) — выявлена делеция 13-го экзона гена дистрофина. Тогда же проведена диагностическая биопсия мышечной ткани, которая выявила полное иммуногистохимическое отсутствие дистрофина. Позже проведена диагностика — множественная лигандзависимая проба амплификации (англ. Multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) (США) гена *DMD*, выявлена делеция с 12-го по 42-й экзон гена *DMD*.

Особенности МРТ мышц пациента с ПМД Дюшенна приведены на рис. 2. Данные исследования выполнены с разницей в 1 год. Обращает на себя внимание выраженное прогрессирование дегенеративных изменений в мышцах бедра и голени.

Клинический пример 2

Больной Кирилл П., 5,5 лет. После перенесенной ангины ребенок заболел резко: появилась выраженная мышечная слабость, изменилась походка по типу «утиной», стал быстро уставать при минимальной физической нагрузке, перестал успевать за сверстниками. Родители ребенка обратились за консультацией в ФГБУ МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ. При осмотре в неврологическом статусе отмечались следующие особенности: снижение сухожильных рефлексов, снижение мышечного тонуса, снижение мышечной силы, более выраженное в проксимальных отделах конечностей. В биохимическом анализе крови активность КФК составила более 2000 Е/л. При проведении ЭНМГ был выявлен первично-мышечный тип поражения.

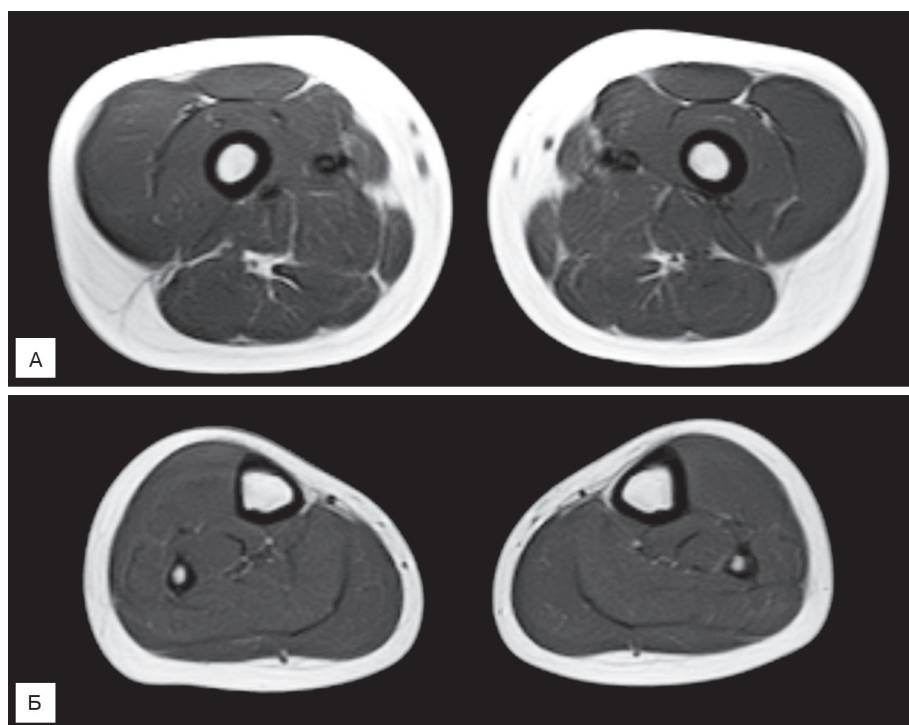


Рис. 3. Т1ВИ бедра (А) и голени (Б) у больного полимиозитом. На Т1ВИ изменений МР-сигнала не отмечается.

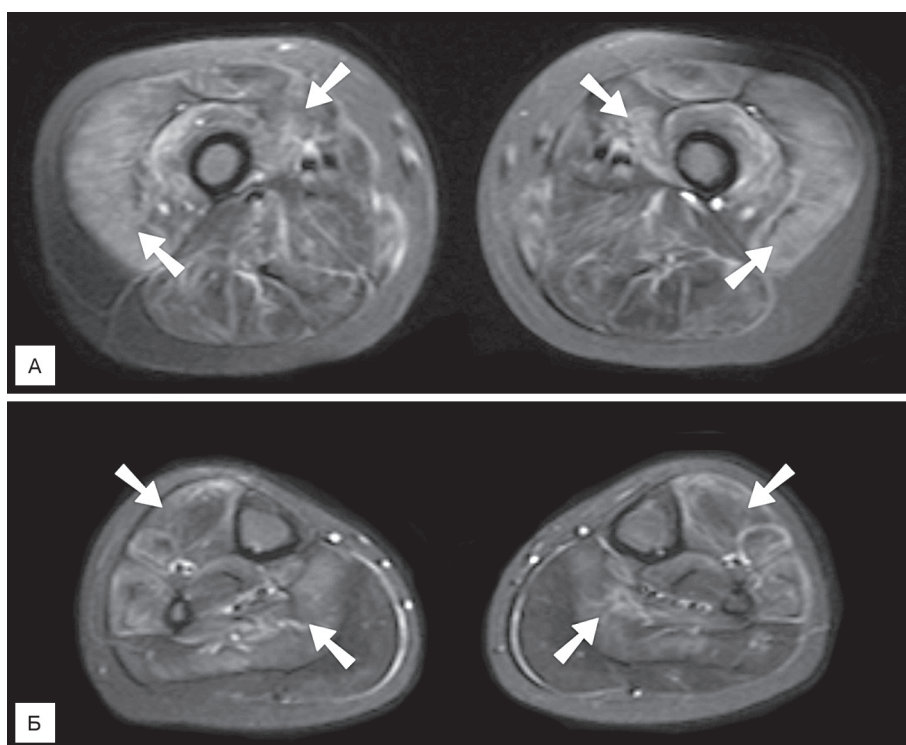


Рис. 4. STIR-изображения бедра (А) и голени (Б) у больного полимиозитом. На изображениях, выполненных в режиме STIR, МР-сигнал повышен практически от всех мышц бедра и голени, что свидетельствует о вовлечении мышц нижних конечностей в воспалительный процесс. Повышение МР-сигнала на STIR в наиболее вовлеченных мышцах бедра и голени отмечено стрелками.

МРТ мышц: на Т1ВИ изменений со стороны мышц бедра и голени не выявлено. Однако учитывая высокий уровень КФК, было проведено сканирование в режиме STIR, и на нем отмечается резкое повышение МР-сигнала от всех мышц бедра и от большинства мышц голени. Подобное повышение МР-сигнала в последовательности STIR является признаком воспалительного процесса, в данном случае

тотального (рис. 3, 4). Таким образом, учитывая клиническую картину заболевания, данные лабораторно-инструментальных методов исследования, диагностирован полимиозит.

Клинический пример 3

Больная Инна В., 13 лет, больна с рождения, отмечался симптомокомплекс «вялого ребенка», начала самостоятельно ходить в 1 год 3 мес. Девочка

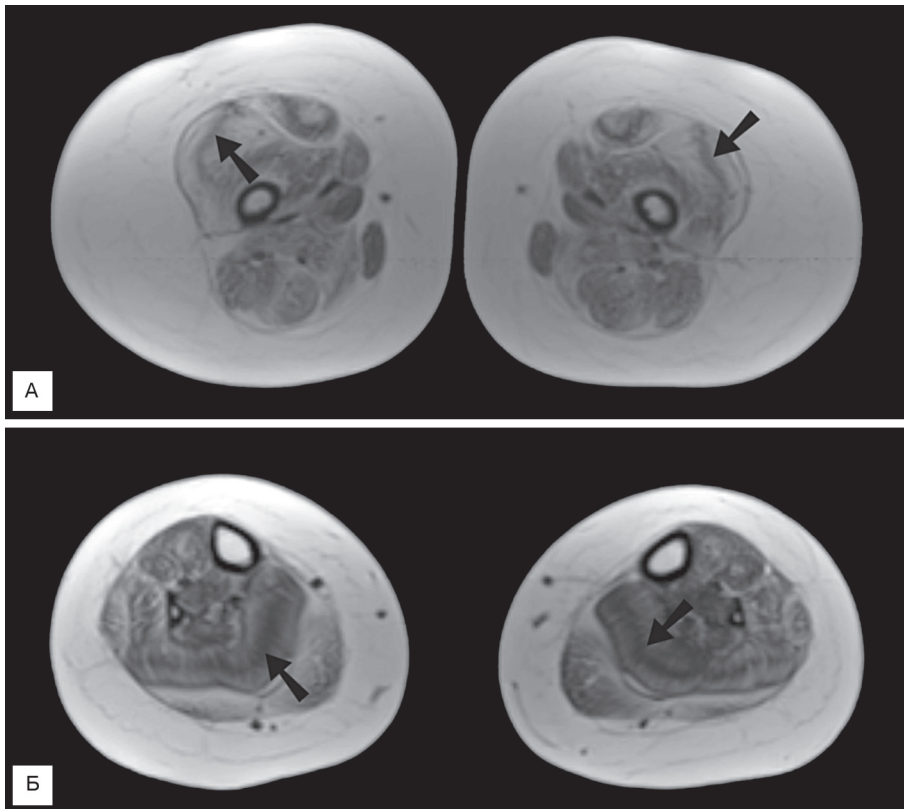


Рис. 5. МРТ-изображение бедра (А) и голени (Б) у больной с поражением коллагена VI.

На изображениях отмечается диффузное поражение всех мышц бедра и голени, с наличием специфического паттерна «полос тигра» в *m. vastus lateralis* на бедре и *m. soleus* на голени (указаны стрелками).

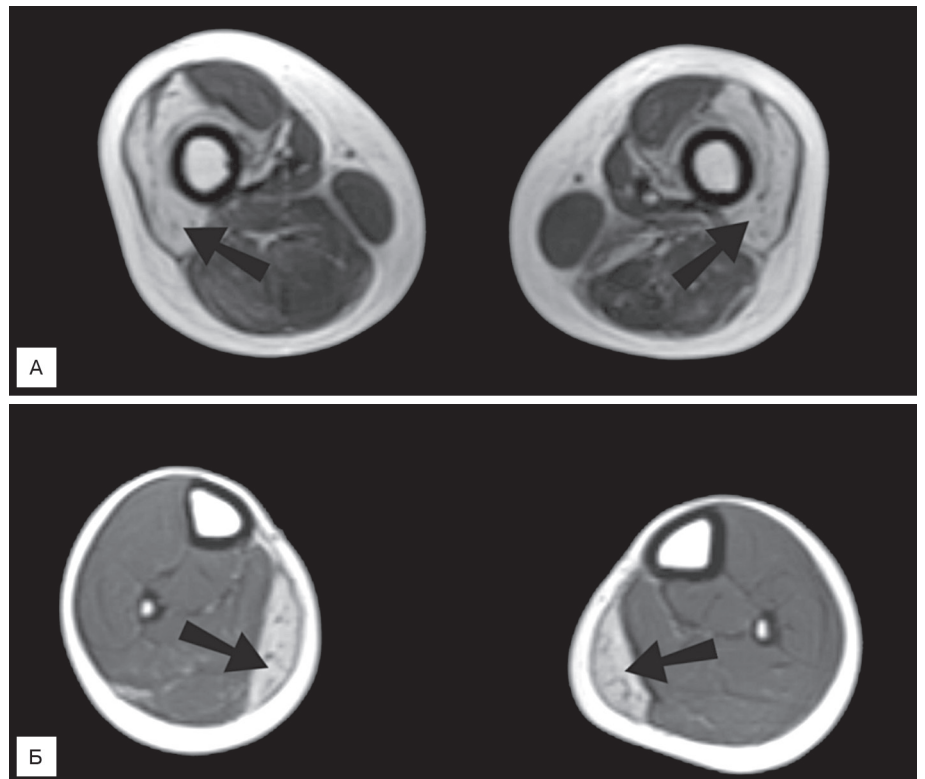


Рис. 6. МРТ изображение бедра (А) и голени (Б) у больного с поражением гена *Lamin A/C*.

На изображениях бедра в Т1ВИ отмечается поражение мышц передней группы: *m. vastus lateralis*, *m. vastus intermedius*, *m. vastus medialis* (указаны стрелками), компенсаторная гипертрофия *m. rectus femoris*.

На голени отмечается изолированное поражение *m. gastrocnemius caput mediale* (отмечено стрелками).

находится под наблюдением с 4 лет. За это время ей ставились следующие диагнозы: спинальная мышечная атрофия, врожденная структурная миопатия. С диагностической целью была проведена биопсия мышечной ткани, на основании результа-

тов которой диагностирована митохондриальная миопатия. При последующих госпитализациях девочке проводился дифференциальный диагноз с миопатией Бетлема, в пользу которой говорило наличие грубого келоидного рубца после проведе-

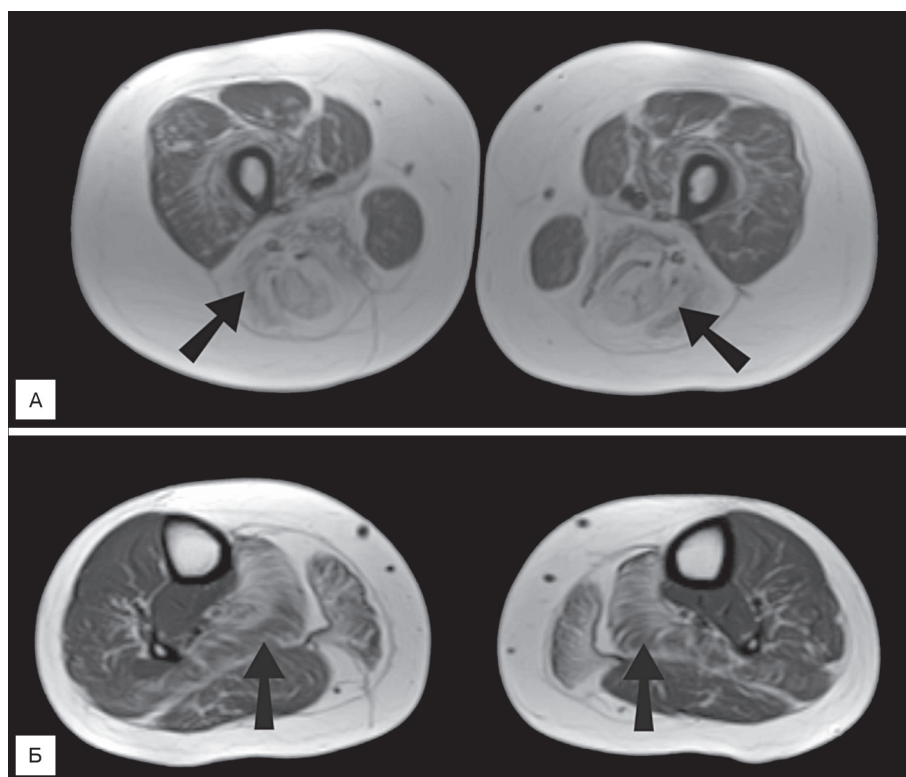


Рис. 7. МРТ-изображение бедра (А) и голени (Б) у больного с поражением кальцаина 3.

На изображениях бедра в Т1ВИ отмечается тотальное поражение задней группы мышц бедра: *m. adductores*, *m. semimembranosus*, *m. semitendinosus*, *m. biceps femoris* (отмечены стрелками) при относительной сохранности остальных мышц.

На изображениях голени отмечается выраженное поражение *m. soleus* и *m. gastrocnemius caput mediale* (обозначены стрелками).

ния биопсии мышечной ткани, гиперкератоза на плечах и на бедрах, гипермобильности фаланговых суставов на руках, наличие и прогрессирование контрактур в плечевых, локтевых и голеностопных суставах, выраженный гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника, S-образный сколиоз, «крыловидные» лопатки. Уровень КФК в биохимическом анализе крови за все время наблюдения составлял 300—400 Е/л. Таким образом, митохондриальные изменения, выявленные в ходе морфологического изучения биоптата, можно считать вторичными, а первичным диагнозом должна быть миопатия Бетлема, связанная с поражением одной из трех субъединиц коллагена VI. Для подтверждения этой гипотезы была проведена МРТ мышц. На рис. 5 приведена характерная картина МРТ мышц и паттерна «тигриных полос» у больной коллагенопатией.

В дальнейшем девочке было проведено генетическое исследование — полное секвенирование всех 3 генов, отвечающих за развитие коллагенопатий Ульриха—Бетлема. Была выявлена ранее не описанная миссенс-мутация в 3-м экзоне гена *COL6A1* в гетерозиготном состоянии. Таким образом, был подтвержден диагноз миопатии Бетлема.

Клинический пример 4

Больной Абдусалам Р., 12 лет, заболел в возрасте после 3 лет, когда у мальчика появилась мышечная слабость, ухудшение устойчивости, шаткость при ходьбе, снизилась мышечная сила. Ребенок наблюдался неврологом по месту жительства, диагноз установлен не был. С 7 лет мальчик сильно похудел, отмечалось прогрессирование атрофий мышц, появились контрактуры в локтевых суста-

вах, поднимался по лестнице только при поддержке за руку. В неврологическом статусе отмечались отсутствие сухожильных рефлексов, снижение мышечного тонуса, кифосколиоз, гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника, «крыловидные» лопатки, ригидность в шейном отделе позвоночника, сгибательные контрактуры голеностопных и локтевых суставов, не может подниматься/спускаться по лестнице самостоятельно, отмечается гипоплазия больших грудных мышц, общая дистрофия, вплоть до кахексии.

Проводилось генетическое тестирование на прогрессирующую мышечную дистрофию Эмери—Дрейфуса. Ген *EDM* (эмерин) — изменений нуклеотидной последовательности не выявлено, а также поиск наиболее частых мутаций в гене *Lamin A/C* — не выявлено. Ребенок был госпитализирован в МНИИ педиатрии и детской хирургии, где была проведена диагностическая биопсия мышечной ткани, по результатам которой был поставлен диагноз: врожденная структурная миопатия, недифференцированная форма. Через 5 лет больному была проведена МРТ мышц, выявившая специфический паттерн поражения в мышцах бедра и голени, который характерен для ПМД Эмери—Дрейфуса, и в частности для мутаций, связанных с поражением гена *Lamin A/C*.

Из-за выявленных при МРТ мышц изменений и формирования у ребенка фенотипа Эмери—Дрейфуса (выраженные контрактуры локтевых суставов, ригидность в шейном отделе позвоночника, изменения на электрокардиограмме: нарушение ритма и проводимости сердца: суправентрикулярная

одиночная, желудочковая одиночная, парная, групповая экстрасистолия, неустойчивая суправентрикулярная тахикардия, транзиторная атриовентрикулярная блокада 1-й степени) было решено повторить генетическое исследование гена *Lamin A/C* — только теперь необходимо было выполнить полное секвенирование последовательности гена, которое выявило мутацию — с.1072 G>A/N в гетерозиготном состоянии. Таким образом было получено генетическое подтверждение диагноза прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса. На рис. 6 приведены характерные паттерны поражения мышц при МРТ у больного с поражением гена *Lamin A/C*.

Клинический пример 5

Больная Олеся П., 16 лет. С 10 лет девочка стала ходить на переднем отделе стоп, перестала наступить на пятку, при ходьбе стала спотыкаться, изменилась походка по типу «утиной». В течение года симптомы нарастали, возникли трудности при подъеме по лестнице (держится за поручень и подтягивает себя наверх). Через год родители обратились к неврологу, однако НМЗ не было заподозрено. В 13-летнем возрасте проведено стационарное обследование, был поставлен диагноз: наследственное дегенеративное заболевание. Миопатия неуточненной формы. Через год девочка была госпитализирована для обследования в ФГБУ МНИИ педиатрии и детской хирургии. При ЭНМГ-обследовании был выявлен первично-мышечный тип поражения. Биохимический анализ крови: активность КФК составила 3230 Е/л. По результатам биопсии мышечной ткани получено заключение: «слабовыраженные признаки мышечной дистрофии, вероятно связанной с дефицитом коллагена VI типа». Однако клиническая картина не соответствовала диагнозу коллагенопатии. МРТ мышц выявила характерный для кальпаинопатии паттерн поражения задней группы мышц бедра и задней группы мышц голени (рис. 7).

При проведении ДНК-диагностики на поиск мутаций в гене кальпаина (*CAPN3*) была выявлена делеция с.550delA в гетерозиготном состоянии, что позволило подтвердить диагноз поясно-конечностной мышечной дистрофии, тип 2А (кальпаинопатия).

Таким образом, применение МРТ мышц для диагностики НМЗ является новым перспективным методом, позволяющим значительно упростить дифференциально-диагностический поиск. МРТ мышц нередко играет решающую роль в постановке диагноза.

Многим больным удалось скорректировать диагноз и выйти на прямое генетическое исследование конкретных генов. Учитывая имеющиеся данные, можно утверждать, что МРТ мышц бедра и голени высокоинформативна для больных с нервно-мышечной патологией и может применяться не только с диагностической целью, но и для оценки степени дегенерации мышечной ткани в динамике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Электронейромиография в детской неврологической клинике. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1980; т.80(10):1441—5.
2. Brockmann K., Becker P., Schreiber G., Neubert K., Brunner E., Bonnemann C. Sensitivity and specificity of muscle ultrasound in assessment of suspect neuromuscular disease in childhood. *Neuromuscul. Disord.* 2007; 17: 517—23.
3. Hobson-Webb L., Burns T. M. The more the merrier? *Muscle and Nerve.* 2008; 37: 555-9.
4. Willis T.A., Hollingsworth K.G., Coombs A., Svein M.L., Andersen S., Stojkovich T. et al. Quantitative Muscle MRI as an Assessment Tool for Monitoring Disease Progression in LGMD2I: A Multicentre Longitudinal Study. *PLoS One.* 2013. v. 8(8). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743890/> (Published online Aug 14, 2013).

REFERENCES

1. Badalyan L.O., Skvortsov I.A. Elektroneyromiografiya v detskoj nevrologicheskoj klinike. *Zhurnal nevropatologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova.* 1980; 80(10): 1441—5. (in Russian)
2. Brockmann K., Becker P., Schreiber G., Neubert K., Brunner E., Bonnemann C. Sensitivity and specificity of muscle ultrasound in assessment of suspect neuromuscular disease in childhood. *Neuromuscul. Disord.* 2007; 17: 517—23.
3. Hobson-Webb L., Burns T. M. The more the merrier? *Muscle and Nerve.* 2008; 37: 555—9.
4. Willis T.A., Hollingsworth K.G., Coombs A., Svein M.L., Andersen S., Stojkovich T. et al. Quantitative Muscle MRI as an Assessment Tool for Monitoring Disease Progression in LGMD2I: A Multicentre Longitudinal Study. *PLoS One.* 2013. v. 8(8). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743890/> (Published online Aug 14, 2013).