

## Дифференциальная диагностика врожденных миопатий

В.С. Сухоруков, Д.А. Харламов

ФГУ Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздрава России

Контакты: Владимир Сергеевич Сухоруков vsukhorukov@pedklin.ru

В статье обосновывается актуальность, и излагаются основные принципы дифференциальной диагностики врожденных миопатий. Предложено терминологическое уточнение понятия «врожденные миопатии». Представлены основные современные подходы к клинической и функциональной диагностике этих заболеваний. Изложены основные методы определения симптомокомплекса «вялый ребенок» и описана его дифференциальная диагностика. Представлены функциональные шкалы для оценки пациентов старшего возраста. Охарактеризованы основные принципы биохимической, молекулярно-генетической и морфологической дифференциальной диагностики врожденных миопатий.

**Ключевые слова:** врожденные миопатии, врожденные мышечные дистрофии, метаболические миопатии, дифференциальная диагностика

### Differential diagnostics of inborn myopathies

V.S. Sukhorukov, D.A. Kharlamov

Moscow Research Institute of Pediatrics & Child's Surgery of Russian Ministry of Health and Social Development

The article substantiates the relevance and outlining the basic principles of differential diagnosis of congenital myopathies. The terminological refinement of the concept "congenital myopathy" is proposed. The basic current approaches to clinical and functional diagnosis of these diseases are present. The basic methods for determining the symptom "listless child" and its differential diagnosis are described. The functional assessment scale for older patients are represented. The main principles of biochemical, molecular genetic and morphological differential diagnosis of congenital myopathies are described.

**Key words:** congenital myopathies, congenital myodystrophies, metabolic myopathies, differential diagnosis

#### Введение

Стремительно нарастающий объем данных зарубежной литературы о потенциальном успехе разработок в области молекулярно ориентированного лечения подчеркивает необходимость привлечения внимания к сложному и на сегодняшний день «неблагодарному» разделу медицины, посвященному врожденным заболеваниям. Без кардинальных изменений в организации лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий в этой области, в частности, применительно к врожденным миопатиям, отечественная медицина не будет готова к вызовам современной науки, находящейся на пороге открытия принципиально новых форм лечения. Так, появление новых молекулярных видов терапии отдельных нозологических форм в этой области, несомненно, потребует как минимум адекватных диагностических возможностей, а также соответствующих изменений в организационной инфраструктуре, которая позволила бы быстро и эффективно выявлять соответствующих больных для оказания высокоспециализированной помощи.

С расширением наших представлений о генетической гетерогенности мы все больше понимаем, что «врожденные миопатии» — понятие достаточно широ-

кое и обобщенное [1–3]. Порой такая широта на грани неопределенности ставит под сомнение правомочность самого существования этого термина. Однако обобщение необходимо для понимания природы разнородных явлений, и поэтому попытаемся сначала определить, что следует понимать под термином «врожденные миопатии». Вряд ли обосновано ограничиваться при этом только такой характеристикой, как врожденность. По всей видимости, наиболее целесообразно включать в эту группу врожденные заболевания, первичный этиопатогенетический дефект при которых связан с поражением непосредственно поперечно-полосатой скелетно-мышечной ткани. Таким образом, сразу снимаются все неясности в отношении того, нужно ли рассматривать при этом нейрогенные заболевания, такие как спинальная мышечная атрофия Верднига–Гоффманна, также проявляющаяся с рождения. Да и сама врожденность, как показывает, к примеру, наш опыт, опирающийся на пусть и нечастые, но все же имеющие место случаи клинически явного дебюта некоторых форм заболевания у взрослых, может быть при этих заболеваниях относительна.

Итак, продолжая свои попытки дать более или менее определенную характеристику понятию «врож-

денные миопатии», сформулируем следующее определение. Врожденные миопатии — генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний скелетно-мышечной ткани, общими проявлениями которых являются, как правило, ранний (с рождения или с первых месяцев жизни) дебют, генерализованная мышечная гипотония, симметричная мышечная слабость преимущественно мышц плечевого и тазового пояса, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, нормальный или умеренно повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови и короткие по продолжительности низкоамплитудные полифазные полиморфные потенциалы при электромиографии.

### Клиническая диагностика

Начиная с 1900 г., в серии статей выдающийся немецкий невролог Герман Оппенгейм [4] описал состояния, наблюдавшиеся у детей раннего возраста, основным симптомом которых являлась мышечная гипотония. С тех пор описано множество заболеваний, дебютирующих снижением мышечного тонуса, а в 1958 г. Гринфилд [5] предложил термин «вялый ребенок» (floppy baby). В раннем детском возрасте различные причины часто приводят к развитию однотипных клинических синдромов, что обусловлено малой дифференциацией структур и функций нервной системы. В связи с этим особую важную роль в установлении диагноза на этом этапе играют методы дополнительных лабораторных исследований.

Так сложилось исторически, что в отечественной неврологии многие патологические состояния раннего детства долгое время объясняли перинатальной энцефалопатией, гипертензионно-гидроцефальным синдромом, травматическим поражением шейного отдела спинного мозга. Гипердиагностика указанных состояний объясняется малой до настоящего времени доступностью в России тонких молекулярно-генетических, биохимических, морфологических методов исследования.

### Клинические проявления симптомокомплекса «вялый ребенок»

Термин «вялый ребенок» применяется в отношении детей раннего возраста, когда мышечная гипотония развивается в период становления основных моторных навыков. Независимо от причины симптомокомплекс «вялого ребенка» представлен однотипной клинической картиной. Часто уже в роддоме его можно заподозрить на основании:

- необычной «распластанной» позы;
- снижения сопротивления в суставах при пассивных движениях;
- увеличения амплитуды движений в суставах.

При неврологическом осмотре необходимо провести 3 простые пробы:

1) *тракцию за ручки из положения лежа* — этот наиболее чувствительный тест исследования посту-

рального тонуса может быть проведен у новорожденных непосредственно в кувезе. Ребенок за руки подтягивается до положения сидя. У здоровых детей голова отрывается от поверхности одновременно с телом. Во время тракции исследователь ощущает тягу ребенка против тракции и наблюдает сгибание в локтевых, коленных и голеностопных суставах. Может отмечаться небольшое запрокидывание головы с хорошо заметным сгибанием в локтевых суставах. Ответ на тракцию информативен у новорожденного с гестационным сроком не менее 33 нед. Наличие выраженного отставания головы новорожденного и ее значительное запрокидывание, слабое противодействие тракции, недостаточное сгибание конечностей и отсутствие флексии в локтевых суставах являются патологическими и указывают на мышечную гипотонию;

2) *горизонтальное подвешивание* — ребенка, находящегося в горизонтальном положении лицом вниз, держат за туловище. Здоровый ребенок не опускает голову, держит спину прямой, сгибая руки в локтевых суставах, ноги в бедрах, коленях. Дети с гипотонией безвольно висят на руках исследователя;

3) *вертикальное подвешивание* — для выполнения этого теста исследователь располагает свои руки у ребенка под мышками, плотно не обхватывая грудную клетку, и поднимает его вверх. В норме плечи ребенка напрягаются, позволяя висеть вертикально, не проваливаясь. Голова держится прямой, а ноги согнуты в коленях, бедрах и в голеностопных суставах. У ребенка с гипотонией при вертикальном подвешивании голова свешивается вперед, ноги свободно свисают; ребенок может проскользнуть сквозь руки исследователя из-за слабости мышц плечевого пояса.

В случае выраженных нарушений при всех 3 тестах врач может сделать заключение о наличии симптомокомплекса «вялый ребенок».

Позже выявляется задержка моторного развития.

При выявлении мышечной гипотонии необходимо исключить такие заболевания, как:

- сепсис, инфекционные заболевания (менингит, энцефалит);
- врожденные пороки сердца;
- заболевания эндокринной системы (гипотиреоз);
- нарушения питания (мальабсорбция, недостаточность питания);
- транзиторные метаболические нарушения (гиперкальциемия, гипермагниемия);
- медикаментозные интоксикации матери (нейролептики, бензодиазепины, снотворные, сернокислая магнезия);
- другие курабельные состояния.

При исключении вышеперечисленных нарушений переходят к следующему этапу дифференциальной диагностики — определению центрального или периферического происхождения мышечной гипото-

нии. Чаще гипотония у новорожденных обусловлена поражением центральной нервной системы (ЦНС) (около 80 % случаев), 20 % случаев связаны с поражением моторной единицы, включая все ее элементы — от двигательного нейрона до мышечного волокна.

Клинические различия центральной и периферической гипотонии заключаются в следующем.

Гипотония при поражении ЦНС обычно в дальнейшем (как правило, до 6 мес) сменяется спастичностью, тогда как гипотония при поражении двигательной единицы сохраняется на протяжении всего заболевания.

Мышечная сила, определяемая в первую очередь по объему движений, при центральной гипотонии может не снижаться или снижаться незначительно, тогда как при периферической она существенно снижена.

Выраженность сухожильных рефлексов также существенно различается: при центральном поражении они повышены, при периферическом — снижены. Следует помнить, что иногда при тяжелом гипоксическом поражении головного мозга рефлексы могут быть длительно угнетены. Важно отметить, что при врожденных миопатиях рефлексы нередко бывают нормальными или даже повышенными. Часто приходится ориентироваться на задержку редукции рефлексов новорожденных. Если такая задержка имеет место, то речь идет о поражении ЦНС. При родовом поражении спинного мозга выраженность нарушений сухожильных рефлексов зависит от уровня поражения.

Атрофия мышц отмечается только при гипотонии периферического генеза, но у младенцев она может отсутствовать.

Для дифференциального диагноза важно наличие задержки психического развития, судорог, которые часто встречаются при центральном поражении, хотя при некоторых врожденных нервно-мышечных заболеваниях (например, при врожденных мышечных дистрофиях) также могут отмечаться дефекты со стороны ЦНС.

#### **Оценка двигательных нарушений у детей старшего возраста и взрослых**

При клиническом осмотре детей с подозрением на наличие врожденной миопатии ключевое значение имеет комплексная оценка двигательных нарушений.

Оценка двигательной активности проводится такими методами, как: исследование походки, проба Говерса, возможность подъема по ступенькам, оценка по специальным шкалам и др.

Широко известной, простой и информативной является проба Говерса. Пациент должен встать из положения сидя на полу с вытянутыми ногами. В норме пробу выполняют до 5 с. Учитывается наличие миопатических приемов (вставание на колени, подъема «лесенкой»).

Эффективными методами оценки динамики состояния, при которых фиксируется время, затраченное на выполнение пробы, являются:

- проба с подъемом по лестнице на 8 стандартных ступеней;
- проба ходьбы по плоскости на расстояние в 9 м.

#### **Оценка двигательных нарушений по шкалам**

**Шкала MRS (Medical Research Council Paralysis Scale 1976)** — предназначена для оценки мышечной силы рук и ног [6]; оцениваются параметры мышечной силы конечностей, представленные в табл. 1.

Таблица 1. Оценка мышечной силы конечностей по шкале MRS

0 баллов	движений нет
1 балл	наличие минимальных движений
2 балла	активные движения, но невозможность преодолеть силу тяжести
3 балла	способность при выполнении определенного движения преодолеть силу тяжести
4 балла	способность при выполнении определенного движения преодолеть не только силу тяжести, но и достаточное сопротивление исследователя
5 баллов	полная сохранность двигательной функции

**Шкала Скотта (Muscular Dystrophy Score, MDS)** [6, 7] — используется для оценки общего показателя двигательной активности. Для каждого пациента производится подсчет суммы баллов по следующей схеме: 2 балла — для каждого самостоятельно завершеного движения, 1 балл — если была оказана помощь и/или движение потребовало больших усилий, 0 баллов — если движение выполнить невозможно. Виды движений, оцениваемых по шкале Скотта, представлены в табл. 2. Максимально возможное количество баллов по этой шкале составляет 40, а минимальное — 0 баллов.

**Шкала Виньоса** [6, 8, 9]. Оценка по этой шкале проводится по 10 функциональным классам, представленным в табл. 3.

#### **Функциональная диагностика**

**Электронейромиография (ЭНМГ)** — современный и высокоинформативный метод диагностики нервно-мышечных заболеваний, основанный на регистрации спонтанных колебаний электрических потенциалов мышечных и нервных волокон. При проведении ЭНМГ у больных с врожденными миопатиями выявляются «первично-мышечные» изменения в виде интерференционной кривой 1-го типа [10], снижения

Таблица 2. Виды движений, оцениваемых по шкале Скотта

1.	Подъем головы
2.	Поворот со спины на живот через правую сторону
3.	Поворот со спины на живот через левую сторону
4.	Поворот с живота на спину через правую сторону
5.	Поворот с живота на спину через левую сторону
6.	Садится (принимает сидячее положение)
7.	Сидит
8.	Встает (принимает стоячее положение)
9.	Стоит
10.	Стоит на пятках
11.	Стоит на носках
12.	Стоит на правой ноге
13.	Стоит на левой ноге
14.	Прыгает на правой ноге
15.	Прыгает на левой ноге
16.	Встает со стула
17.	Восходящий шаг правой ногой (подъем по лестнице)
18.	Нисходящий шаг правой ногой (спуск по лестнице)
19.	Восходящий шаг левой ногой (подъем по лестнице)
20.	Нисходящий шаг левой ногой (спуск по лестнице)

амплитуды, снижения длительности мышечного потенциала, увеличения количества полифазных потенциалов. Скорости проведения по двигательным волокнам обычно нормальные. Выраженность электромиографических изменений зависит от формы и тяжести клинических проявлений миопатического симптомокомплекса [11].

#### **Ультразвуковая диагностика и магнитно-резонансная томография**

Эти неинвазивные методы позволяют оценить относительную сохранность мышечной ткани и исследовать ее изменения в динамике.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) мышц позволяет с большой долей вероятности отличить здорового пациента от больного с нервно-мышечным заболева-

Таблица 3. Функциональные классы шкалы Виньоса

1.	Пациент имеет очевидное нарушение осанки и походки, но ходит и поднимается по ступенькам без поддержки
2.	Пациент ходит, но поднимается по лестнице при помощи перил
3.	Пациент ходит, но поднимается по лестнице на 8 стандартных ступеней при помощи перил более чем за 25 с
4.	Пациент ходит, но не может подниматься по лестнице
5.	Пациент ходит без поддержки, но не может поднимать ногу для шага на ступени или не может вставать из кресла
6.	Пациент ходит только в ортопедическом корсете
7.	Пациент в кресле-каталке. Сидит прямо, может управлять креслом и совершать все жизненно необходимые действия с кресла
8.	Пациент в кресле-каталке. Сидит прямо, но не может совершать все жизненно необходимые действия с кресла
9.	Пациент в кресле-каталке. Сидит прямо только при поддержке. Может совершать минимум жизненно необходимых действий с кресла
10.	Пациент прикован к кровати. Не может совершать жизненно необходимые действия без посторонней помощи

нием. Кроме того, существует возможность дифференцировать больных с нейрогенными и первично-мышечными поражениями [12, 13]. Эффективность этого метода невысока у маленьких детей [14].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет с более высоким разрешением определить состояние мышечной ткани, выявить локализацию и степень поражения. Так же как и УЗИ мышц, МРТ способна выявлять неспецифические изменения, например жировую инфильтрацию [14, 15]. Возможности метода позволяют решать некоторые специфические дифференциально-диагностические задачи, например различать острую и хроническую денервацию мышц [16–18].

#### **Клинико-лабораторная диагностика**

При врожденных структурных миопатиях диагностически значимыми являются биохимические и молекулярно-генетические исследования, а также морфологическое изучение биоптата мышечной ткани.

#### **Биохимическая диагностика**

Биохимическими методами у больных с признаками врожденных нарушений мышечных функций

необходимо исследовать в крови: активность креатинфосфокиназы (креатинкиназы), лактатдегидрогеназы, уровень миоглобина, тропмиозина, лактата и фосфофруктокиназы эритроцитов. Большую помощь в дифференциальной диагностике метаболических изменений в мышечной ткани оказывает также определение в крови парциального давления углекислого газа, уровня пирувата (и, что еще важнее, соотношения «лактат/пируват»), спектра карнитинов, а также активности дыхательных комплексов митохондрий, параметров антиоксидантного резерва (витаминов Е и С, бета-каротина, убихинона, глутатиона), активности ферментов детоксикации (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы), маркеров окислительных повреждений (малонового диальдегида, дезоксигуанозина).

**Креатинфосфокиназа** – важный фермент мышечной ткани, позволяющий быстро восстанавливать уровень аденозинтрифосфата при физических нагрузках за счет присоединения к аденозиндифосфату фосфатной группы креатинфосфата. Общая активность креатинфосфокиназы в крови обычно на 90–96 % определяется ее ММ-фракцией, которая находится в скелетной и сердечной мускулатуре. В миологии принято прежде всего ориентироваться на значительные повышения уровня этого фермента (1000 Ед/л и более), причем в первую очередь эти повышения трактуются как признак разрушения мышечных волокон. Этим может объясняться то, что при врожденных миопатиях уровень креатинфосфокиназы варьирует в пределах физиологической нормы или может быть умеренно повышен. Следует иметь в виду, что у новорожденных этот показатель в 3 раза превышает уровень взрослых, снижаясь до последнего к 6 нед. При врожденных миодистрофиях, сопровождающихся значительной гибелью мышечных волокон, он может значительно повышаться по сравнению с нормой, хотя и не так сильно, как при прогрессирующих мышечных дистрофиях. Регулярное (не реже 1 раза в 3 мес) мониторинг активности креатинфосфокиназы у детей с миопатиями может быть полезно как с точки зрения дифференциальной диагностики, так и для оценки динамики состояния мышечной ткани. Однако следует помнить, что повышение уровня ММ-фракции креатинфосфокиназы может быть связано с обширной группой других патологических состояний (мышечная травма, гипотиреозидизм, гипопаратиреозидизм, гликогенозы, воспалительные заболевания, токсическое действие лекарств), а также с функциональной перегрузкой мышц.

Освобожденный с помощью креатинфосфокиназы от фосфата креатин в неферментативной реакции легко превращается в креатинин, неметаболизирующийся и выводящийся с мочой. В связи с этим для оценки содержания креатина в мышцах (важной характеристики их энергетического потенциала) парал-

лельно с определением активности креатинфосфокиназы представляется полезным анализ уровня **креатинина** в моче.

Активность **лактатдегидрогеназы**, как правило, варьирует в пределах физиологической нормы или может быть несколько повышена (до 2 раз). С учетом того, что на активность этого фермента влияет любое повреждение клеток, ее умеренное увеличение на фоне повышения активности креатинфосфокиназы у детей с миопатическим симптомокомплексом может с достаточной степенью достоверности свидетельствовать о гибели мышечных волокон, характерной в первую очередь для миодистрофического процесса.

Для оценки нарушений энергетического метаболизма важна характеристика анаэробных окислительно-восстановительных процессов (гликолиза), которые могут преобладать в результате нарушения аэробного окисления в митохондриях. Повышение интенсивности анаэробного гликолиза констатируют по изменению параметров промежуточных продуктов гликолиза – молочной, пировиноградной кислот и повышенной активности лактатдегидрогеназы. Неизменное **соотношение «лактат/пируват»** при этом чаще характеризует вторичные изменения в противоположность первичным митохондриальным нарушениям, когда это соотношение резко повышается. Нормальное соотношение «лактат/пируват» – 8–10.

При оценке уровня **миоглобина** в крови надо учитывать, что его нормальные значения прямо коррелируют с массой мышечной ткани. У детей с миопатическим симптомокомплексом повышение значений миоглобина может быть связано с лизисом мышечной ткани при миодистрофическом процессе. И наоборот, снижение этого показателя может сопровождать полимиозит.

Повышение **тропомиозина** в сыворотке крови характерно для детей с миопатиями, но оно отсутствует при нейрогенных атрофиях мышц, таким образом, определение этого параметра имеет большое дифференциально-диагностическое значение, особенно для детей первых месяцев жизни с симптомокомплексом «вялый ребенок».

Пониженная активность **фосфофруктокиназы эритроцитов** на фоне дисфункции мышц имеет дифференциально-диагностическое значение для выявления гликогеноза VII типа.

В последнее время с целью выявления как неонатальной, так и поздно дебютирующей форм гликогеноза II типа (болезни Помпе) большое значение приобрело определение активности **альфа-глюкозидазы** (в частности, с помощью хромато-масс-спектрометрии в сухих пятнах крови). Для пациентов со снижением этого показателя весьма перспективным является лечение новыми препаратами, разработанными в последние годы компанией Genzyme.

### Молекулярно-генетическая диагностика врожденных миопатий

Как и во многих других областях медицины, в последние годы быстро растет объем информации в области молекулярно-генетического понимания природы врожденных миопатий. Уже несколько десятков нозологических форм в этой области принято считать моногенными [19]. Соответственно появляются возможности и их диагностического определения с помощью методов генетического анализа.

Так, для группы врожденных мышечных дистрофий существенно определено на 6-й хромосоме возможных мутаций гена *LAMA2*, кодирующего белок ламинин альфа-2 (мерозин) – патогенный субстрат аутосомно-рецессивных врожденных миодистрофий с дефицитом мерозина. На 9-й хромосоме располагаются гены *FCMD* и *POMT1*, кодирующие белки, нарушения которых связаны с развитием врожденных миодистрофий Фукуямы и Уокера–Варбурга. Другие формы синдрома Уокера–Варбурга опосредуются мутациями генов *POMT2* на 14-й хромосоме, *FKRP* – на 19-й хромосоме и *POMGNT1* – на 1-й хромосоме. На 2-й и 21-й хромосомах располагаются гены субъединиц коллагена VI, специфические нарушения которого в мышцах могут быть ответственны за развитие врожденных миодистрофий Ульриха и Бетлема.

Становится больше известно и о генетической природе врожденных структурных миопатий. Так, за развитие немалиновой миопатии, по всей видимости, могут отвечать мутации генов различных белков: тропомиозина-2 (ген *TPM2*, *9p13*), тропомиозина-3 (ген *TPM3*, *1q21.2*), небулина (ген *NEB*, *2q22*), альфа1-актина (ген *ACTA1*, *1q42.1*), тропонина (ген *TNNT1*, *19q13*), кофилина (ген *CFL2*, *14q12*); за развитие врожденной миопатии с диспропорцией типов мышечных волокон – альфа1-актина (ген *ACTA1*, *1q42.1*) и селенопротеина N1 (ген *SEPN1*, *1p36*); за развитие миотубулярной миопатии – миотубулярина I (ген *MTM1*, *Xq28*); за развитие центронукулярной миопатии – динамина (ген *DNM2*, *19p13.2*) и амфифизина (ген *BINI*, *2q14*). В патогенезе болезней «центрального стержня» и «множественных стержней» ключевую роль играют мутации гена рианодинового рецептора (*RYR1*, *19q13.1*). Второе из указанных заболеваний может быть связано и с дефектами гена селенопротеина N1 (*SEPN1*, *1p36*).

Внимательный анализ известных фактов о генетической опосредованности многих врожденных миопатий позволяет сделать вывод о высокой выраженности в этой области таких феноменов, как «фенотипическая конвергенция» (общий патофенотип при дефектах различных генов) и «фенотипическая дивергенция» (различие патофенотипов при дефектах одного гена). Это чрезвычайно затрудняет молекулярно-генетическую диагностику врожденных миопатий и актуализирует включение в диагностический инструментарий и других методов.

Хорошо известны уже многие гены, мутации которых отвечают за развитие гликогенозов и нарушений липидного обмена.

Особое место в молекулярно-генетической диагностике занимают заболевания, связанные с дефектами митохондрий. Следует помнить, что подавляющая часть белков этих органелл кодируется в ядре, причем большинство соответствующих генов пока неизвестно. Однако хорошо изученная благодаря малым размерам и особому положению митохондриальная ДНК представила четкие обоснования для выделения быстро ставших классическими «митохондриальных болезней». И, хотя поле этих заболеваний явно не ограничивается нозологическими формами, связанными с мутациями митохондриальной ДНК, синдромы Кернса–Сейра, MELAS, MERRF и другие имеют свои достаточно специфические, хотя и не всегда очень чувствительные, молекулярно-генетические маркеры.

### Морфологическая диагностика врожденных миопатий

Морфологический анализ проводится по материалам, полученным с помощью пункционной или инцизионной биопсии мышечной ткани, с последующим общегистологическим, гистохимическим и электронномикроскопическим изучением полученного биоптата [1–3]. Отметим некоторые особенности биопсии.

– Наиболее часто биопсируются при проксимальной слабости – *mm. quadriceps femoris* (наиболее оптимально, в связи с изученностью паттерна распределения типов мионов), *biceps brachii*, *deltoideus*, *gastrocnemius*;

– при дистальной слабости – можно выбирать более дистальные мышцы, однако, как правило, вышеперечисленные мышцы могут также дать адекватную картину;

– необходимо выбирать умеренно пораженную мышцу (в настоящее время для этого с большим успехом используют УЗИ);

– при игольчатой биопсии предпочтение обычно отдают *m. quadriceps femoris* в связи с меньшей опасностью травматизации сосудов и нервов.

Биопсия проводится открытым (инцизионным) или пункционным (оптимально) способом. Пункционную биопсию желательно проводить иглой Бергстрема диаметром 5 мм (у новорожденных – 4 мм). Желательно использовать местную анестезию.

Полученный биоптат должен быть разделен на 3 части:

– для выполнения обзорных гистологических и гистохимических методов фрагмент фиксируется в нейтральном забуференном 10 % формалине;

– для выполнения дополнительных гистохимических методов исследования фрагмент замораживается в жидком азоте; впоследствии на криомикротоме из него готовятся срезы для окрашивания;

— для электронной микроскопии фрагмент подвергается предварительной фиксации в 2,5 % глutarовом альдегиде и затем фиксируется четырехокисью осмия.

Из-за обилия в рассматриваемой группе заболеваний разнообразных нозологических форм и их специфических морфологических признаков нельзя заранее предсказать, на каком этапе возможно получение законченного морфологического диагноза, что и определяет изначально необходимость выполнения большого комплекса гистологических исследований. Практикуемые иногда патологоанатомами способы обработки мышечного биоптата путем одной лишь фиксации в формалине и приготовления исключительно обзорных гистологических препаратов многократно снижают информативную ценность биопсии и в большинстве случаев делают всю процедуру практически бесполезной.

Гистологический анализ биоптатов скелетной мышечной ткани — важнейший этап дифференциальной диагностики обширной мышечной патологии. Реактивность мышечной ткани велика, ее изменения крайне многообразны. Как правило, различные нервно-мышечные болезни характеризуются относительно специфической патоморфологической картиной. Последняя представляется еще более сложной в связи с тем, что отдельные признаки в различных сочетаниях и в различной степени выраженности могут проявляться при разных заболеваниях. Клинико-морфологические описания в миологии в основном ограничиваются выделением наиболее выраженных изменений, часто без учета всей совокупности патологических реакций. Окончательное заключение должно делаться как по общей гистологической картине мышцы, так и по характеристике типов мышечных волокон, их гистохимическим реакциям, распределению и селективной вовлеченности групп мышечных волокон, ультраструктурным особенностям мышечной ткани.

Усовершенствование гистохимических методик и технических деталей электронного микроскопа существенно улучшило понимание природы многих нервно-мышечных заболеваний. При врожденных структурных миопатиях встречаются четкие, легко отличимые морфологические особенности в скелетных мышцах. Каждое заболевание этой группы характеризуется рядом специфических морфологических признаков.

Так, диагностически значимым признаком центронуклеарной миопатии является наличие центрально расположенных ядер не менее чем в 50 % мышечных волокон I и II типов, поэтому при этом заболевании достаточно анализа обзорных гистологических препаратов. В то же время для выявления палочковидных телец при немалиновой миопатии окраски гематоксилином и эозином может быть недостаточно. В этом случае на светомикроскопическом

уровне гораздо информативнее оказывается модифицированный метод Гомори или окраска фосфорновольфрамовой кислотой и эозином. Окончательно наличие немалиновых телец подтверждается при электронной микроскопии.

При врожденной миопатии с диспропорцией типов волокон на световом уровне отмечается преобладание мышечных волокон I типа уменьшенного размера при относительно больших размерах волокон II типа, поэтому диагностика этого заболевания невозможна без гистохимического анализа мышечных волокон различного типа.

При болезни «центрального стержня» и при болезни «множественных стержней» наиболее распространенный метод гистохимической диагностики дефекта — выявление активности митохондриальных ферментов: никотинамидадениндинуклеотидфосфатдегидрогеназы (НАДН), сукцинатдегидрогеназы (СДГ), цитохромоксидазы (ЦО) и др. Это связано с тем, что в зонах стержней в первую очередь страдает активность митохондрий, за которой следует деструкция самих миофибрилл. И хотя указанные заболевания не принято относить к группе митохондриальных болезней, вышеприведенные данные свидетельствуют как минимум об актуальности изучения митохондриальных изменений при болезни «центрального стержня» и многостержневой миопатии [20]. Подробных описаний митохондриальных дисфункций и ультраструктуры при других формах структурных миопатий в литературе не приводится, хотя отмечается определенная популярность эмпирической энерготропной терапии, воздействующей на митохондриальную активность, что и актуализирует, на наш взгляд, изучение митохондриальной дисфункции не только при болезни «центрального стержня», но и при всей группе структурных миопатий.

В 1963 г., когда впервые была обнаружена митохондриальная ДНК, W.K. Engel и G.G. Cunningham [21] описали своеобразные изменения мышечных волокон, получившие название «рваные» или «шероховатые красные волокна» (ragged red fibers — RRF) из-за специфической структуры при окраске по методу Гомори. Было показано, что образование RRF обусловлено пролиферацией аномальных митохондрий в мышцах, причем этот феномен был чрезвычайно характерен для все большего множества описываемых митохондриальных заболеваний. Последующие годы ознаменовались открытием такого количества нозологических форм, связанных с дефектами митохондриального генома, что это дало основание выделить митохондриальные болезни в самостоятельную группу.

Для решения вопроса о первичности или вторичности митохондриального поражения более существенна, хотя и все равно недостаточна, оценка абсолютных и относительных характеристик гистохимического распределения активности митохон-

дриальных ферментов, в первую очередь цитохром с-оксидазы. В том случае, когда определяется снижение активности этого фермента при сохранной активности СДГ, а особенно наличие ЦО-отрицательных и СДГ-положительных RRF, речь, скорее всего, идет о наличии пула митохондрий с дефектной активностью цитохром с-оксидазы (а не о снижении количества самих митохондрий). Поскольку часть генов, кодирующих цитохром с-оксидазу, располагается в различных участках митохондриальной ДНК (mtДНК), мутации mtДНК в этих случаях (особенно крупные делеции) можно предполагать с большой степенью вероятности. Но, даже исходя из чисто теоретических представлений, первичность митохондриальных нарушений в этих случаях нельзя считать 100 % доказанной, как из-за наличия ядерных генов, также кодирующих цитохром с-оксидазу, так и из-за возможности вторичных изменений активности этого фермента.

Все вышесказанное, а также представление о том, что RRF обнаруживаются в достаточном для диагноза (более 5 %) количестве не во всех случаях истинной митохондриальной недостаточности [22, 23], свидетельствует о необходимости осторожной трактовки данных о наличии или отсутствии RRF в том или ином биоптате. Более подробно вопрос о пролиферации митохондрий и значении RRF рассмотрен нами в отдельных работах [24–26].

Важнейшим достижением стало внедрение иммуногистохимических методов выявления в мышцах пораженных белков. Для группы врожденных миопатий это актуально в первую очередь с точки зрения выявления различных форм врожденных миодистрофий, связанных с поражением мерозина (ламинаина альфа-2) при мерозинопатиях, коллагена VI при миодистрофии Ульриха, фукутина при миодистрофии Фукуямы и др.

Следует отметить, что многие вторичные морфологические изменения при врожденных миопатиях мало выражены у грудных детей, что может приводить к недостаточной информативности морфологического анализа. Поэтому мы считаем, что биопсию мышц у детей раннего возраста следует проводить только при наличии оптимального набора иммуногистохимических маркеров.

### Заключение

Врожденные миопатии – понятие, под которым скрывается огромная группа заболеваний, истинные размеры которой мы еще себе по-настоящему не представляем. К концу XX века выдающиеся достижения молекулярной и клинической генетики привели

к тому, что гетерогенность этих сравнительно мало клинически различимых заболеваний стала не просто очевидной. Количество выделенных нозологических форм с последней четверти минувшего столетия и вплоть до сегодняшнего дня нарастало и нарастает в буквальном смысле слова катастрофически. Перед этим валом новых названий, определений, генетических детерминант и патогенетических схем, возможностей функциональной и лабораторной диагностики теряется подавляющее число не только неонатологов и педиатров, но даже и неврологов. В то же время этиопатогенетический и диагностический бум в теоретической миологии обескураживающе не соответствует по сути дела жалким возможностям лечения. И это несоответствие психологически обосновывает самооправдание врача, даже и не пытающегося разобраться во все новых и новых генетически гетерогенных, но клинически сходных заболеваниях, традиционно сопровождающихся едиными и бесконечно примитивными алгоритмами лечения. И все же успехи науки, в первую очередь молекулярной медицины, все более заметные в соседних областях, заставляют со все бóльшим трепетом ожидать подобного и в области нервно-мышечных заболеваний, а следовательно, и поднимать вопрос о необходимости активного распространения знаний о них и привлечения самых широких исследовательских кругов к драматическим проблемам миологии.

Дифференциальная диагностика врожденных миопатий становится крайне актуальной. Фактическая «невьявленность» точного диагноза у большого числа больных в любой момент может обернуться проблемой отсутствия соответствующих пациентов при появлении новых видов лечения. Ярким примером может служить ситуация, сложившаяся в нашей стране (как, впрочем, и во многих других странах) с гликогенозом II типа (болезнью Помпе). Разработка эффективного способа лечения остро поставила на повестку дня вопрос о выявлении больных этим заболеванием, частота которого может достигать до 1:40 000 [27]. Однако, по нашим сведениям, на момент предоставления настоящей статьи в печать число российских пациентов с соответствующим диагнозом можно было пересчитать по пальцам. Такая же картина может сложиться в относительно недалеком будущем со многими моногенными, в том числе нервно-мышечными, заболеваниями. Таким образом, развитие методов их дифференциальной диагностики является абсолютно необходимым условием соответствия нашей медицины современным возможностям лечения.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Engel A.G., Franzini-Armstrong C. Myology. Third edition. McGrawHill, 2004. Pp. 1203–1238, 1473–1533.
2. Dubowitz V., Sewry C.A. Musclediagnosis. Sanders, Elsevier, 2007. P. 611.
3. Сухоруков В.С., Харламов Д.А. Врожденные миопатии. М.: Пресс-Арт, 2010. 155 с.
4. Oppenheim H. Über allgemeine und lokalisierte Atonie der Muskulatur (Myotonie) im frühen Kindesalter. Vorläufige Mitteilung. Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie, Basel 1900;8:232–3.
5. Greenfield J.G., Cornman T., Shy G.M. The prognostic value of the muscle biopsy in the «floppy infant». Brain 1958;81:461.
6. Masur H. Scales and scores in Neurology. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2004. 448 p.
7. Scott O.M., Hyde S.A., Goddard E. Quantification of muscle function in children: A prospective study in Duchenne muscular dystrophy. Muscle and Nerve 1982;5:291–301.
8. Vignos P.J. Jr, Archibald K.C. Maintenance of ambulation in childhood muscular dystrophy. J Chronic Dis 1960;12:273–90.
9. Vignos P.J. Jr, Spencer G.E. Jr, Archibald K.C. Management of progressive muscular dystrophy. JAMA 1963;184:89–96.
10. Юсевич Ю.С. Очерки по клинической миографии. М.: Медицина, 1972. 96 с.
11. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Электро-нейромиография в детской неврологической клинике. Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова 1980;80(10):1441–5.
12. Brockmann K., Becker P., Schreiber G. et al. Sensitivity and specificity of muscle ultrasound in assessment of suspect neuromuscular disease in childhood. Neuromuscul Disord 2007;17:517–23.
13. Pillen S., Verrips A., van Alfen N. et al. Quantitative skeletal muscle ultrasound: Diagnostic value in childhood neuromuscular disease. Neuromuscul Disord 2007;17(7):509–16.
14. Hobson-Webb L., Burns T.M. The more the merrier? Muscle Nerve 2008;37(5):555–9.
15. Jungbluth H., Sewry C.A., Counsell S. et al. Magnetic resonance imaging of muscle in nemaline myopathy. Neuromuscul Disord 2004;14(12):779–84.
16. Rosenthal D.I., Mankin H.J., Bauman R.A. Musculoskeletal applications for computed tomography. Bull Rheum Dis 1983;33(3):1–4.
17. Wächler R.J., Steiner R.M. Cross-sectional imaging of the chest wall. J Thorac Imaging 1989;4(1):29–40.
18. Davis P.C., Hopkins K.L. Imaging of the pediatric orbit and visual pathways: computed tomography and magnetic resonance imaging. Neuroimaging Clin N Am 1999;9(1):93–114.
19. Kaplan J.C. Gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome only). Neuromuscular Disord 2009;19:77–98.
20. Сухоруков В.С., Шаталов П.А., Харламов Д.А. Изменения митохондрий при врожденной миопатии «центрального стержня». Рос вестн перинатол и педиатр 2011;56(4):84–7.
21. Engel W.K. and Cunningham G.G. Rapid examination of muscle tissue. An improved trichrom method for fresh-frozen biopsy sections. Neurology 1963;13:919–26.
22. Blok R.B., Thorburn D.R., Danks D.M., Dahl H.H. mtDNA deletion in a patient with symptoms of mitochondrial cytopathy but without ragged red fibers. Biochem Mol Med 1995;56(1):26–30.
23. Uemura O., Goto Y., Iwasa M. et al. Secondary carnitine palmitoyltransferase deficiency in chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism. Tohoku J ExpMed 1996;178(3):307–14.
24. Sukhorukov V.S., Kharlamov D.A., Vlodayets D.V. Mitochondrial proliferation as adaptation mechanism: new proofs. Adaptive Medicine 2009;1(1):78.
25. Sukhorukov V.S. Quantitative Alterations in Mitochondria: Adaptation Contra Violation In: Adaptation Biology and Medicine (Vol 6: Cell Adaptations and Challenges). Editors: P. Wang, C.-H. Kuo, N. Takeda and P.K. Singal. Narosa Publishing House Pvt. Ltd., New Delhi, India, 2011. P. 77–89.
26. Sukhorukov V.S. Mitochondrial Proliferation as Adaptation Mechanism in Various Diseases. In: Lukyanova L., Takeda N., Singal P.K., eds. Adaptation Biology and Medicine: Health Potentials. Narosa Publishers, New Delhi, 2008;5:295–305.
27. Сухоруков В.С., Харламов Д.А., Перевезенцев О.А., Мамедов И.С. Диагностика болезни Помпе. Рос вестн перинатол и педиатр 2010;55(6):23–34.