

Врожденная «многоостержневая» миопатия

В.С. Сухоруков, Д.А. Харламов, П.А. Шаталов, М.Н. Харабадзе, М.И. Яблонская, А.В. Брыдун, В.В. Глинкина, Д.В. Влодавец

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Congenital multicore myopathy

V.S. Sukhorukov, D.A. Kharlamov, P.A. Shatalov, M.N. Kharabadze, M.I. Yablonskaya, A.V. Brydun, V.V. Glinkina, D.V. Vlodavets

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Представлен обзор литературы и описание клинического случая врожденной многоостержневой миопатии — редкого генетически обусловленного нервно-мышечного заболевания, характеризующегося наличием внутримышечного волокна множественных участков с уменьшенной окислительной активностью. Для заболевания характерна слабость лицевой мускулатуры, проксимальных отделов конечностей, реже отмечается наружная офтальмоплегия. У пациентов может развиваться умеренная атрофия мышц, сухожильные рефлексы обычно сохраняются. Приведены данные клинического и лабораторного обследования больной 4 лет, страдающей многоостержневой миопатией. В результате проведенного комплексного морфологического исследования биоптата скелетной мышечной ткани (обзорные, гистохимические и электронная микроскопия) были получены основные доказательства диагноза: многоостержневая миопатия. Выявлен ряд особенностей гистохимических и ультраструктурных изменений, имеющих значение для дифференциальной диагностики заболевания.

Ключевые слова: дети, врожденные миопатии, многоостержневая миопатия, морфологическая диагностика, гистохимия, электронная микроскопия.

The paper reviews the literature and describes a clinical case of congenital multicore myopathy, a rare genetic neuromuscular disease characterized by the presence of multiple areas with reduced oxidative activity within the muscle fiber. The disease is typified by weakness of facial and proximal limb muscles; external ophthalmoplegia is less common. The patients may develop moderate muscular atrophy and usually retain tendon reflexes. The paper gives clinical and laboratory findings of a 4-year-old female patient with multicore myopathy. A complex morphological study (survey and histochemical examinations and electron microscopy) of skeletal muscle tissue biopsy specimens provided basic evidence for the diagnosis of multicore myopathy. A number of specific features of histochemical and ultrasound changes that were of importance for the differential diagnosis of the disease were identified.

Key words: children, congenital myopathies, multicore myopathy, morphological diagnosis, histochemistry, electron microscopy.

Многоостержневая миопатия — редкое генетически обусловленное нервно-мышечное заболе-

© Коллектив авторов, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 4 (1):90–93

Адрес для корреспонденции: Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. научно-исследовательской лабораторией общей патологии МНИИ педиатрии детской хирургии, проф. кафедры гистологии и эмбриологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета

Шаталов Петр Алексеевич — н.с. той же лаборатории

Брыдун Анатолий Васильевич — к.м.н., ст.н.с. той же лаборатории

Харламов Дмитрий Алексеевич — к.м.н., в.н.с. отделения психоневрологии и эпидемиологии, руководитель Детского научно-практического центра нервно-мышечной патологии МНИИ педиатрии детской хирургии

Влодавец Дмитрий Владимирович — к.м.н., н.с. того же отделения Харабадзе Малвина Нодариевна — к.м.н., зав. отделением психоневрологии и наследственных болезней с поражением центральной нервной системы у детей того же учреждения

Яблонская Мария Игоревна — к.м.н., ст.н.с. того же отделения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Глинкина Валерия Владимировна — д.м.н., проф., зав. кафедрой гистологии и эмбриологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

вание, характеризующееся наличием множественных участков мышечного волокна с уменьшенной окислительной активностью и клинических признаков врожденной миопатии [1].

Многоостержневая миопатия обычно дебютирует в младенческом (симптомокомплекс «вялого ребенка») или раннем детском возрасте. В клинической картине доминируют мышечная гипотония, задержка формирования двигательных навыков [2]. Самостоятельная ходьба начинается с задержкой на 4–6 мес и характеризуется неуверенностью и частыми падениями, «утиной» походкой. В 30% случаев заболевание может проявляться в антенатальном периоде снижением двигательной активности плода, причем у беременных женщин часто наблюдается многоводие [3]. Ребенок может родиться с выраженным бульбарным синдромом, проявления которого в течение нескольких месяцев уменьшаются. Иногда заболевание может дебютировать и у взрослых [4].

Для многоостержневой миопатии характерна слабость лицевой мускулатуры, что проявляется на-

рушением сосания; реже отмечается наружная офтальмоплегия. В конечностях мышечная слабость обычно преобладает в проксимальных отделах. Слабость мышц спины и грудной клетки способствует развитию костных деформаций в виде сколиоза позвоночника, воронкообразной или килевидной грудной клетки. У пациентов может развиваться умеренная атрофия мышц, наличие псевдогипертрофий и сухожильных ретракций не характерно. Сухожильные рефлексы сохраняются, хотя обычно в той или иной степени снижены. Течение заболевания, как правило, относительно доброкачественное, отмечено даже улучшение в виде нарастания мышечной силы в юношеском возрасте.

При изучении двух групп пациентов с морфологически доказанной «многостержневой» миопатией были обнаружены различия в их клинической картине (см. таблицу). При изучении генотипов пациентов из этих групп было установлено, что данное заболевание чаще связано с дефектом гена рианодинового рецептора (*RyR1*) и реже — гена селенопротеина N (*SEPN1*) [5]. Локализация генов 19q13.1 и 1p36-p35 соответственно.

***RyR1*-кодируемая многостержневая миопатия**

Рианодиновый рецептор является рецепторуправляемым Ca^{2+} -каналом, расположенным в мембране эндоплазматического ретикулума и регулирующим выход из него кальция [6]. В скелетной мышечной ткани рианодиновый рецептор расположен в мембране поперечных цистерн саркоплазматического ретикулума и связан с дигидропиридиновым рецептором на инвагинациях плазмалеммы в Т-трубочках. Сигнал, приходящий по сарколемме за счет этой связи, воздействует на саркоплазматический ретикулум, вызывая выброс кальция, необходимого для мышечного сокращения [6].

Мутации гена рианодинового рецептора *RyR1* у человека приводят к развитию ряда заболеваний, в том числе врожденной миопатии «центрального стержня», наследуемой аутосомно-доминантно,

и врожденной многостержневой миопатии, наследуемой аутосомно-рецессивно [7]. Количество описанных мутаций, вызывающих болезнь «центрального стержня», значительно превышает число мутаций, ведущих к многостержневой миопатии [8, 9].

Предположительно клиническая картина при данной форме многостержневой миопатии может отличаться от таковой при болезни «центрального стержня» наличием наружной офтальмоплегии. Морфофункциональной особенностью строения мышечной ткани при *RyR1*-кодируемой многостержневой миопатии является наличие достаточно массивных стержней в мышечном волокне (multicores) [5].

***SEPN1*-кодируемая многостержневая миопатия**

Ген *SEPN1* кодирует белок — селенопротеин N. Он представляет собой гликопротеин, расположенный в эндоплазматическом ретикулуме и выступающий в роли медиатора селена, который входит в состав различных защитных и метаболических систем. Кроме того, он принимает участие в поддержании кальциевого гомеостаза в мышечной ткани путем обеспечения деятельности окислительных ферментов и контроля окислительного состояния рианодинового рецепторов. Показано, что дефицит селенопротеина N приводит к повышению оксидантной активности в миотубах и нарушению регуляции супероксиддесмутазы и каталазы. В результате происходит окислительный стресс, кальциевый гомеостаз мышечной ткани нарушается вследствие выхода из строя рианодинового рецепторов и неконтролируемого высвобождения кальция через их каналы [5, 10].

С мутацией в гене *SEPN1* помимо многостержневой миопатии связана также врожденная мышечная дистрофия с ригидным позвоночником (RSMG). Указанные заболевания имеют сходный фенотип: выраженная слабость аксиальной мускулатуры, ригидность позвоночника, раннее проявление сколиоза и дыхательной недостаточности [5].

Характерной патоморфологической особенностью мышечной ткани при *SEPN1*-кодируемой мно-

Таблица. Клинические и гистопатологические проявления, характерные для *SEPN1*- и *RyR1*-кодируемых форм многостержневой миопатии [5]

Проявления	<i>SEPN1</i>	<i>RyR1</i>
Клинические		
Наружная офтальмоплегия	—	++
Бульбарные нарушения	+	+
Нарушения дыхания	+++	+
Сколиоз	+++	++
Злокачественная гипертермия	—	+
Гистопатологические (мышечная ткань)		
Доминирование волокон 1-го типа	+	+++
Наличие внутренних ядер мышечных волокон	+	+++
Множественные большие стержни ("multicores")	+	+++
Многочисленные маленькие стержни ("minicores")	+++	+

Примечание. — проявление не описано, + проявление описано; ++ частое проявление; +++ очень частое проявление.

гостержневой миопатии является наличие большого количества мелких стержней (*minicores*) [5]. При электронно-микроскопическом исследовании выявлено, что мини-стержни располагаются преимущественно в местах деструкции миофибрилл и вакуолизированных и деструктированных митохондрий. Также они были обнаружены в участках вакуолизации и деструкции саркоплазматического ретикулума и Т-трубочек. В рамках одной мышечной биопсии можно наблюдать различные стадии патологического процесса (от стримминга Z полосок до деструкции и полного изменения архитектоники мышечного волокна) [5].

Наличие стержней в мышечном биоптате является неспецифическим фактором. Мини-стержни, как неспецифические образования мышечной ткани, могут наблюдаться и у здоровых людей после специфической нагрузки, и у пациентов со злокачественной гипертермией, обусловленной мутациями гена *RyR1*, но без других признаков врожденной миопатии. Таким образом, наличие в мышечной ткани мини-стержней при отсутствии клинических проявлений мышечной слабости и других миопатических признаков не является основанием для диагностики у пациента многостержневой миопатии [5].

В связи со сходством клинической и морфологической картины многостержневой миопатии и ряда других врожденных миопатий важной особенностью дифференциальной диагностики является определение специфических морфофункциональных признаков данного заболевания. Особенно часто ставится вопрос о дифференциальной диагностике болезни «центрального стержня» и многостержневой миопатии. Важной отличительной особенностью последней служат такие клинические проявления, как наружная офтальмоплегия, бульбарная недостаточность и отсутствие выраженных признаков респираторной недостаточности, присущей пациентам с миопатией «центрального стержня» [5].

Описание клинического случая

Пациентка С., 4,5 лет, поступила в отделение психоневрологии и наследственных заболеваний с жалобами на повышенную утомляемость, боли в коленных и голеностопных суставах.

Анамнез. Ребенок от 5-й беременности, протекавшей на фоне анемии I степени и вегетососудистой дистонии у матери. Роды вторые, на 36-й неделе; масса при рождении 3020 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. На 5-е сутки жизни была переведена в отделение патологии новорожденных с диагнозом: перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза, синдром угнетения ЦНС, синдром мышечной гипотонии. Кровоизлияние в сплетение левого бокового желудочка. Конъюгационная желтуха I степени. Пупочная грыжа. Инфекция мочевой системы. Врожденный вывих бедра с двух сторон. Недоношенность 36 нед.

В грудном возрасте в связи с врожденным вывихом

бедра проводилась консервативная ортопедическая коррекция. Девочка начала стоять с 11 мес жизни, ходить — в 1 год 2 мес. Постоянно наблюдалась у невролога по поводу мышечной гипотонии, снижения сухожильных рефлексов. Получала курсы кортексина, пирасетама, витамина B₆, массаж. В 1,5 года был поставлен диагноз: соединительнотканная дисплазия.

Девочка часто болела ОРВИ, повторно находилась на стационарном лечении по поводу обструктивного бронхита, наблюдалась амбулаторно по поводу атопического дерматита и дисбактериоза, перенесла левостороннюю пневмонию (в возрасте 4 лет) и ветряную оспу. За год до поступления в нашу клинику появились жалобы на боли в коленных и голеностопных суставах при физической нагрузке, отмечалась повышенная мышечная утомляемость. Диагноз, установленный по месту жительства: недифференцированная дисплазия соединительной ткани с неклассифицированным фенотипом; пролапс митрального клапана.

Данные объективного исследования. Физическое развитие: рост — 100 см (в диапазоне 10–25-го перцентиля), масса тела — 16 кг (75–90 перцентилей по росту). Отмечены: гипертрофия трапецевидной мышцы, умеренная диффузная гипотония мышц, гипермобильность суставов, выступающие лопатки, сколиоз в грудном отделе позвоночника. Сухожильные рефлексы не снижены. При вставании с пола миопатических приемов не использовала. Микроаномалии: эпикант, широкая переносица. Отклонений в соматическом статусе не выявлено.

Биохимический анализ крови имел следующие особенности: аспарагиновая трансаминаза — 45 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), аланиновая трансаминаза — 17 МЕ/л (норма до 45 МЕ/л), креатинфосфокиназа — 197 ЕД/л (норма 15–190 ЕД/л), лактатдегидрогеназа — 582 ЕД/л (норма до 450 ЕД/л), кальций — 1,06 ммоль/л (норма 1,15–1,27 ммоль/л). Повышен уровень паратгормона — 206 пг/мл (норма 16–62 пг/мл).

При рентгенологическом исследовании выявлен S-образный сколиоз грудного отдела позвоночника 2-й степени с ротацией тел позвонков, дистрофические изменения в телах позвонков; умеренная варусная деформация костей голени, эпифизы не изменены, зоны роста четкие, умеренный остеопороз в метафизах.

Результат патоморфологического анализа биоптата скелетной мышцы. Общий план строения скелетно-мышечной ткани не изменен. Патологических изменений со стороны соединительнотканых оболочек не выявлено. Форма и размеры мионов, размеры и распределение мышечных ядер, характер исчерченности соответствуют картине умеренно выраженной миогенной атрофии. Некротизированных мышечных

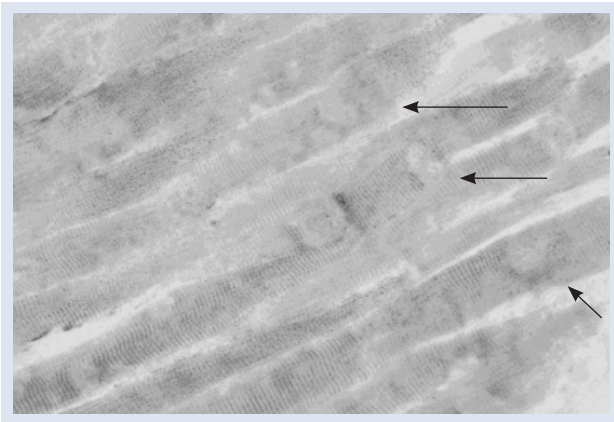


Рис 1. Скелетная мышечная ткань пациентки с врожденной многостержневой миопатией. Возраст 4,5 года. $\times 200$.

Гистохимическое выявление активности сукцинатдегидрогеназы по Нахласу и соавт. (1957) криостатных срезов. Почти во всех продольно срезанных мышечных волокнах определяется феномен множественных стержней (стрелки).

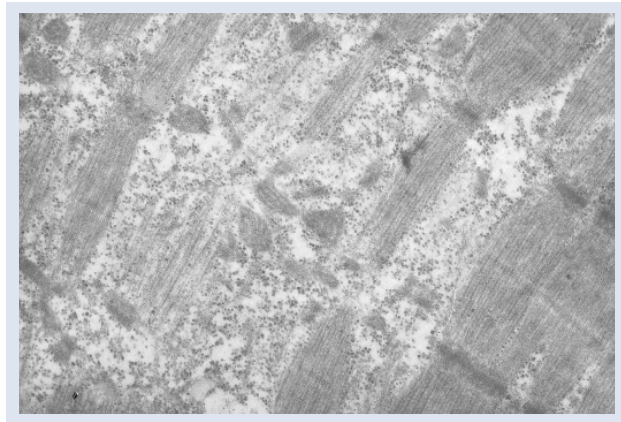


Рис 2. Электронограмма скелетной мышечной ткани пациентки с врожденной многостержневой миопатией. Возраст 4,5 года. $\times 20\,000$.

Центральный участок снимка занимает зона «стержня», характеризующаяся фактическим разрушением саркомеров и дезорганизацией других ультраструктур мышечного волокна.

волокон нет. Типы мионов распределены мозаично, их количественное соотношение — в норме. Распределение и общая активность исследованных ферментов — во многих волокнах наблюдается феномен множественных стержней (рис. 1). RRF — «рваные» (шероховатые) красные волокна — не выявлены. Иммуногистохимический анализ — без нарушений исследованных белков. Ультраструктурно определяются небольшие локусы деструктивных изменений мышечного волокна по типу многостержневой миопатии (рис. 2). Заключение: Светогистохимические и ультраструктурные признаки врожденной многостержневой миопатии.

Таким образом, девочке был установлен клинический диагноз: Врожденная многостержневая струк-

турная миопатия.

Клинические признаки заболевания отмечались с рождения и были расценены как синдром угнетения нервной системы. Позднее у девочки была заподозрена соединительнотканная дисплазия. Ключевым диагностическим методом в рассматриваемом случае явилось морфологическое исследование мышечной ткани. Можно предположить, что выявленные изменения концентрации кальция и паратормона в крови, как и признаки остеопороза, могут объясняться нарушением обмена кальция, которое может наблюдаться при обеих генетических формах данного заболевания.

Работа проведена при поддержке Совета по грантам Президента РФ, грант № МК-4236.2011.7

ЛИТЕРАТУРА

1. Jungbluth H., Sewry C.A., Muntoni F. Core Myopathies. *Semin Pediat Neurol* 2011; 18: 239—249.
2. Greenfield J.G., Cornman T., Shy G.M. The prognostic value of the muscle biopsy in the «floppy infant». *Brain* 1958; 81: 461.
3. Jungbluth H., Sewry C., Brown S.C. et al. Minicore myopathy in children — A clinical and histopathological study of 19 cases. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 264—273.
4. Zeman A.Z., Dick D.J., Anderson J.R. et al. Multicore myopathy presenting in adulthood with respiratory failure. *Muscle nerve* 1997; 20: 367—369.
5. Jungbluth H. Multi-minicore Disease. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 31: 1750—1172.
6. Мельников К. Разнообразие и свойства кальциевых каналов возбудимых мембран. *Психофармакология и биологическая наркология* 2006; 1—2: 1139—1151.
7. Сухоруков В.С., Харламов Д.А. Врожденные миопатии. М: ООО Пресс-Арт 2010; 155.
8. Jungbluth H., Zhou H., Hartley L. et al. Minicore myopathy with ophthalmoplegia caused by mutations in the ryanodine receptor type 1 gene. *Neurology* 2005; 65: 1930—1935.
9. Jungbluth H. Central core disease. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 25: 1—9.
10. Lescure A., Rederstorff M., Krol A. et al. Selenoprotein function and muscle disease. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790: 1569—1574.

Поступила 21.05.12