

УДК 616-073+616.83

DOI: 10.22141/2224-0713.2.88.2017.100199

D.I. Rudenko, A.V. Pozdnyakov, V.M. Suslov

State Budget Institution of Higher Professional Education "Saint-Petersburg State Pediatric Medical University"
Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Руденко Д.И., Поздняков А.В., Суслов В.М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

Imaging methods in Duchenne muscular dystrophy (literature review)

Методы визуализации мышечной дистрофии Дюшенна (литературный обзор)

Abstract. This article presents a literary review of the methods for imaging skeletal muscles in Duchenne muscular dystrophy. The analysis of both historically significant scientific works and recent achievements in the field of neuroimaging was carried out. The article considers such methods as ultrasound diagnostic, computed and magnetic resonance tomography of skeletal muscles, as well as magnetic resonance spectroscopy. The urgency and perspective of non-invasive, safe and objective methods for evaluating skeletal muscles in Duchenne muscular dystrophy were identified and substantiated.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy; skeletal muscle; magnetic resonance spectroscopy; magnetic resonance imaging; computer tomography; ultrasound diagnostics; biomarkers

Резюме. Данная статья посвящена литературному обзору методов визуализации скелетных мышц при мышечной дистрофии Дюшенна. Проведен анализ как исторически значимых научных работ, так и последних достижений в области нейровизуализации. В статье рассмотрены такие методы, как ультразвуковая диагностика, компьютерная и магнитно-резонансная томография скелетных мышц, а также магнитно-резонансная спектроскопия. Отмечены и обоснованы актуальность и перспективность неинвазивных, безопасных и объективных методов оценки скелетных мышц при мышечной дистрофии Дюшенна.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна; скелетные мышцы; магнитно-резонансная спектроскопия; магнитно-резонансная томография; компьютерная томография; ультразвуковая диагностика; биомаркеры

Duchenne muscular dystrophy (DMD) — one of the most frequent form of childhood muscular dystrophy. Inheritance — autosomal recessive, linked to the X chromosome. The frequency of disease is 3 to 10 thousand newborn boys. The disease was first described by French scientist Duchenne in 1868.

Прогрессирующая миодистрофия Дюшенна (МДД) — одна из наиболее распространенных форм миодистрофии детского возраста. Тип наследования — аутосомно-рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Частота заболевания составляет 3 случая на 10 тыс. новорожденных мальчиков. Впервые его описал французский ученый Дюшенн в 1868 г.

The first symptoms appear between the ages of 2–5 years, beginning with atrophy and weakness of the muscles of the pelvic girdle and thighs. Because of the involvement of the muscles of the pelvic girdle and torso lumbar hyperlordosis arises. There are a violation of gait, frequent falls, difficulty in climbing stairs. The patient can't get up from a sitting position on his heels without hands (Gowers' sign).

Also patients having hypertrophy. Most often they occur in the calf muscles, but can also involve the deltoid, gluteal, chewing muscles and the muscles of the tongue. The weakness of the extensor and hip flexion contractures in the hip and knee joints leads to compensatory hip abduction, building installation equinovarus feet, while moving the patient comes to the outer edge of the foot.

Subsequently formed joint contractures. Over time, there is a weakness and atrophy of the muscles of the shoulder girdle with the development of scapular winging and difficulty lifting hands up. There flattening of the chest in the anteroposterior direction. Also there is a weakness of facial muscles.

Bulbar muscles usually are not affected. In 30–50 % of cases there is dementia, which is associated with a deficiency of dystrophin in brain. It is often diagnosed disorders of the cardiovascular system, manifested in the form of a sinus tachycardia or fibrillation, pacemaker migration, possible congestive heart failure in the later stages of the disease.

In the biochemical analysis of blood is a high evaluation of CK levels. Duchenne muscular dystrophy is a severe disabling disease by the age of 12, patients lose the ability to move independently. Over time, developing cardiac and pulmonary insufficiency, joining secondary infection, which is one of the main causes of deaths.

Evaluation of physical muscle strength through a variety of physical methods and the scale has several disadvantages. The first is the inability to reliably assess the condition of each muscle separately. Especially difficult is in childhood, as well as in the later stages of the disease. The question of the muscle imaging has been raised in the last century and remains relevant to this day. The most popular methods are: ultrasound, CT and MRI, as well as magnetic resonance spectroscopy.

US skeletal muscle was first introduced in 1968 and Ikai Fukunaga, who appreciated the thickness and cross-section of muscle. Later, Kramer, Yong et al. [9] conducted the first examination of the patient with muscle disease. Using ultrasound muscles in the evaluation of neuromuscular diseases started to gain interest by 1980 (Heckmatt, Dubowitz and Leeman, 1980 [6]; Heckmatt, Leeman and Dubowitz, 1982) [7]. This method is still used in the clinic to identify muscle damage (Mercuri et al., 2007) [12] and to assist in the selection of the muscle biopsy. However, the usefulness of ultrasound in skeletal muscle is limited by the fact that for this technique requires special training of specialists and not all muscles can be adequately assessed.

Заболевание развивается в возрасте 2–5 лет, начинаясь с атрофии и слабости мышц тазового пояса и бедер. Поражение мышц тазового пояса и туловища ведет к поясничному гиперлордозу. Возникают нарушение походки, частые падения, сложность при подъеме по лестнице. Больной не может подняться из положения сидя на корточках без помощи рук (симптом Говерса). Также у больных обнаруживаются псевдогипертрофии. Наиболее часто они возникают в икроножных мышцах, возможно также поражение дельтовидных, ягодичных, жевательных мышц и мышц языка. Слабость разгибателей бедра и сгибательные контрактуры в тазобедренных и коленных суставах приводят к компенсаторному отведению бедер, формированию эквиновиральной установки стоп, при передвижении больной наступает на наружный край стопы. В дальнейшем формируются контрактуры суставов. Со временем патологический процесс распространяется на мышцы плечевого пояса с развитием крыловидных лопаток и затруднением подъема рук вверх. Отмечается уплощение грудной клетки в переднезаднем направлении. Также может страдать лицевая мускулатура: отмечаются маловыразительность лица, неполное смыкание век при закрывании глаз, на лбу отсутствуют морщины, нижняя губа несколько утолщена и выступает вперед. Бульбарная мускулатура, как правило, сохранена. В 30–50 % случаев возникает слабоумие, что связано с влиянием недостаточности дистрофина на головной мозг. Выявляются расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы, проявляющиеся в виде синусовой тахикардии или аритмии, миграции водителя ритма, возможной острой сердечной недостаточности на поздних сроках заболевания. В биохимическом анализе крови отмечается резкое повышение уровня креатинфосфокиназы. МДД является тяжело инвалидизирующим заболеванием, уже к 12 годам больные утрачивают способность самостоятельно передвигаться. Со временем развивается сердечная и легочная недостаточность, присоединяются вторичные инфекции, что является одной из основных причин летальных исходов.

Оценка физической силы мышц с помощью разнообразных физических методов и шкал имеет ряд недостатков. В первую очередь — невозможность достоверно оценить состояние каждой мышцы по отдельности. Особенно затруднено это в детском возрасте, а также на поздних сроках заболевания. Вопрос о визуализации мышц был поднят еще в прошлом веке и до настоящего времени остается актуальным. Наиболее популярными методами являются: ультразвуковая диагностика, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), а также магнитно-резонансная спектроскопия.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) скелетных мышц впервые было представлено в 1968 году Ikai и Fukunaga, которые оценили толщину и сечение мышц. Позже Kramer, Yong и др. [9] провели первое обследование пациента с мышечной патологией. Использование УЗИ мышц в оценке нервно-мышечных заболеваний начало набирать популярность к 1980 году (Heckmatt, Dubowitz и Leeman, 1980 [6]; Heckmatt, Leeman и Dubowitz, 1982) [7]. Этот метод до сих пор используется в клинике для выявления поражения мышц (Mercuri и др., 2007) [12] и с целью помочь в выборе мышц для биопсии. Однако польза УЗИ скелетных мышц ограничена тем, что эта методика является операторозависимой и не все мышцы могут быть адекватно оценены.

В истории исследования МДД важно выделить вклад японских ученых Н. Aizawa, С. Kozima и соавт., опубликовавших в журнале «Rinsho Shinkeigaku» в 1989 году [1] работу,

In the history of the study of Duchenne muscular dystrophy is important to highlight the work of Japanese scientists H. Aizawa, S. Kozima et al., published in the journal *Rinsho Shinkeigaku* (1989) [1], the work on the application of the method of ultrasound diagnostics in assessing the state of the muscle tissue. 30 children with DMD were taken, as well as 16 people in the control group. Each patient was evaluated quadriceps muscle, the gastrocnemius and soleus muscles. According to the study, the control group themselves skeletal muscles were barely echogenic. However, the surface of the bone and fascia were clearly echogenic. Transverse scan of all the muscles in DMD patients showed increased echogenicity, making bones image or fascia less intense. Evaluation was carried out by Heckmatt criteria. There was a significant correlation between the disability of patients with DMD and abnormal echogenicity quadriceps. A similar correlation was also observed between the clinical evaluation of muscle strength and ultrasonic imaging. In the soleus is usually observed less variation than in the calf during ultrasonic imaging. This study helped to better understand the diagnostic value of ultrasonography in neuromuscular diseases.

Considering the research of our day, it should be noted the work of Craig M. Zaidman, Anne M. Connolly et al. [5]. In 2010 they published in the journal *Neuromuscular disorders* article on the calibrated muscle backscatter (CMB). In this work, the method aims to visualize and quantify changes in muscle tissue in Duchenne and Becker muscular dystrophy. The study involved 55 patients with a confirmed diagnosis, as well as taken control group of 77 people. The age range of patients with DMD — 9 months up to 19 years, and patients with BMD — from 1 year to 47 years. As the data were compared with the strength of the muscles and their functionality.

As a result of CMB research biceps muscle, as well as in the rectus femoris (in patients with DMD) in different groups with DMD, BMD and the control group. The difference from the control group is determined by the majority of boys with DMD to 5 years of age and becomes an expression, reaching a peak in adolescence. At the same age have difficulties in assessing the strength and functionality of muscles in patients with DMD. While the CMB is possible to evaluate objectively and without patient effort. This makes it possible to use this method as a clinical marker in children who, due to increasing weakness and rapid progression of the disease, it is impossible to reliably estimate the strength of muscles in any other way.

Two years later, in 2012, M. Jansen, N. Alfen et al. [10] conducted a study published later in the same journal. Their work has been focused on a quantitative ultrasound of skeletal muscle in DMD. It spends long study in the dynamics of the muscles of the upper and lower limbs in 18 patients. Also the results of 11 patients were compared with the data of the clinical assessment of muscular strength. The study was noted in all

посвященную применению метода ультразвуковой диагностики в оценке состояния мышечной ткани. В исследовании приняли участие 30 детей с диагнозом МДД, а также 16 — без заболевания (контрольная группа). Каждому проведена оценка четырехглавых мышц бедра, икроножных и камбаловидных мышц. По результатам исследования, в контрольной группе сами скелетные мышцы были едва эхогенны. Тем не менее поверхности костей и фасций были явно эхогенны. Поперечное сканирование мышц у всех пациентов с МДД показало повышенную эхогенность, что сделало изображение костей или фасций менее интенсивным. Оценка мышц проводилась по критериям Heckmatt. Наблюдалась значительная корреляция между инвалидизацией больных МДД и аномальной эхогенностью четырехглавой мышцы. Аналогичное соотношение также наблюдалось между клинической оценкой силы мышц и ультразвуковой визуализацией. В камбаловидных мышцах, как правило, отмечались меньшие изменения, чем в икроножных, при ультразвуковой визуализации. Это исследование помогло лучше понять диагностическую значимость УЗИ при нейромышечных заболеваниях.

Рассматривая исследования наших дней, нельзя не отметить работу С.М. Zaidman, А.М. Connolly и соавт. [5]. В 2010 году они опубликовали в журнале «*Neuromuscular Disorders*» статью, посвященную методу обратного рассеяния (calibrated muscle backscatter, далее — СМВ). Непосредственно в этой работе метод направлен на визуализацию и количественную оценку изменений мышечной ткани при миодистрофиях Дюшенна и Беккера. Обследовано 55 пациентов с подтвержденными диагнозами, а также 77 человек из контрольной группы. Возрастной диапазон пациентов с МДД — от 9 мес. до 19 лет, а пациентов с мышечной дистрофией Беккера — от 1 года до 47 лет. Полученные данные сопоставлялись с силой мышц и их функциональными возможностями.

По результатам исследования, СМВ в двуглавой мышце плеча, а также в прямой мышце бедра (у пациентов с МДД) различается в группах с МДД, мышечной дистрофией Беккера и контрольной группе. Отличие от контрольной группы наблюдается у большинства мальчиков с МДД до 5 лет и с возрастом становится более выраженным, достигая пика в подростковом периоде. В этом же возрасте возникают трудности в оценке силы и функциональных возможностей мышц у пациентов с МДД, в то время как СМВ возможно проанализировать объективно и без усилий пациента. Это позволяет использовать данный метод как клинический маркер у детей, у которых ввиду нарастающей слабости и быстрого прогрессирования заболевания невозможно достоверно оценить силу мышц иным способом.

Двумя годами позднее, в 2012 году, M. Jansen, N. Alfen и соавт. [10] провели исследование, впоследствии опубликованное в том же журнале. Их работа была направлена на проведение количественного УЗИ скелетных мышц при МДД. Осуществлялось длительное изучение в динамике мышц верхних и нижних конечностей у 18 пациентов. У 11 пациентов полученные результаты сравнили с данными клинической оценки мышечной силы. В ходе исследования у всех пациентов было обнаружено значительное увеличение интенсивности сигнала, отражающего степень дистрофического поражения мышечной ткани, по мере прогрессирования заболевания. Также полученные результаты были соотнесены с мышечной силой пациентов и их способностью к передвижению. На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что количественное УЗИ скелетных

patients, a significant increase in signal intensity, which indicates the degree of damage to dystrophic muscle tissue as the disease progresses. The same results were correlated with muscular strength of patients and their mobility. On the basis of the study it can be concluded that quantitative ultrasound skeletal muscle — it is fast (takes less than 20 minutes), reliable and gentle to the child a tool to carry out observation in dynamics.

In the same year a similar research presented Chinese colleagues Shi Yr, Liu Xq et al. [16]. They published article in the Chinese Journal of Contemporary Pediatrics their task was to develop and identify opportunities of high-frequency ultrasound in the evaluation of skeletal muscle in DMD children. For the study were selected rectus femoris, gastrocnemius and soleus muscles were examined 8 children with Duchenne muscular dystrophy, is taken for comparison control group of 10 healthy children. The study muscle in children with DMD showed increased echogenicity as compared with the control group. This study confirm the diagnostic value of high frequency ultrasound imaging of skeletal muscle in DMD.

Considering the relatively recent studies, it should be noted the work C.M. Zaidman, E.C. Malkus, A.M. Connolly [18]. Published in 2015 in the journal «Muscle & Nerve» study focuses on the application of the method of quantitative ultrasound in the diagnosis of skeletal muscles of DMD. A total of 5 boys diagnosed with DMD between the ages of 5 months to 2.8 years. Applies an inverse scattering method of muscle, showing the intensity of the echo signal indicators. Then the results were compared with the clinical evaluation of muscle strength and ultrasound data in the control group of muscles (0,6–3,1 s) taken from a cross-sectional study. As a result, all patients with increase in signal intensity was observed over time.

Another work, published in the journal «Muscle & Nerve», was done by I. Shklyar, T.R. Geisbush, A.S. Mijjalovich [8].

The aim of the work was to compare the two methods. They used quantitative backscatter analysis (QBA), which the intensity of the echo signal is determined by the amplitude of the acoustic energy is reflected back from the tissue to the ultrasonic transducer. In the future, the received data compress in 256 levels of grayscale (GSL). The authors compared the QBA and GSL in 25 boys with DMD and 25 healthy children aged from 2 to 14 years. Also was revealed a correlation with the NSAA scale (North Star Ambulatory Assessment). For this research were taken mm. deltoideus, biceps brachii, flexor digitorum, quadriceps femoris, tibialis and medial head of the gastrocnemius.

Results: performance QBA and GSL were raised in DMD in the surface areas of the muscles. Quadriceps femoris characterized greatest intensity of the echo signal than any other muscles (QBA: $p < 0.05$, GSL: $p < 0.03$), except in the medial gastrocnemius muscle in the QBA ($p = 0.06$). Even the youngest group with DMD (age 8 or younger, $n = 16$), the findings are still valid.

мышц — это быстрый (занимающий не более 20 минут), достоверный и щадящий по отношению к ребенку метод, позволяющий проводить наблюдение в динамике.

В этом же году подобное исследование проводили и китайские коллеги Shi Yr, Liu Xq и соавт. [16]. В «Китайском журнале современной педиатрии» («Chinese Journal of Contemporary Pediatrics») описывается их работа, задачами которой были разработка и определение возможностей высокочастотного УЗИ в оценке скелетных мышц при МДД у детей. Для изучения были выбраны прямая мышца бедра, икроножные и камбаловидные мышцы. Обследованы 8 детей с мышечной дистрофией Дюшенна, для сравнения взята контрольная группа, состоящая из 10 здоровых детей. По результатам исследования мышцы в группе детей с МДД характеризовались повышенной эхогенностью по сравнению с контрольной группой. Данная работа позволяет подтвердить диагностическую значимость высокочастотного УЗИ в визуализации скелетных мышц при МДД.

Рассматривая относительно недавние исследования, следует выделить работу С.М. Зайдман, Е.С. МALKUS, А.М. Connolly [18]. Опубликовано в 2015 году в журнале «Muscle & Nerve» исследование посвящено применению метода количественного УЗИ скелетных мышц в диагностике МДД. Обследовано 5 мальчиков с диагнозом МДД в возрасте от 5 месяцев до 2,8 года. Использовался метод обратного рассеяния от мышц, отображающий показатели интенсивности эхо-сигнала. В дальнейшем результаты сравнили с данными клинической оценки мышечной силы и показателями УЗИ мышц в контрольной группе (0,6–3,1 года), взятой с кросс-секционного исследования. В результате у всех больных было отмечено увеличение интенсивности сигнала с течением времени.

Еще одна работа, изданная в журнале «Muscle & Nerve», была проведена I. Shklyar, T.R. Geisbush, A.S. Mijjalovich [8]. Она посвящена сравнительному анализу двух методов. Для рассмотрения был взят количественный анализ обратного рассеяния (quantitative backscatter analysis, далее — QBA), при котором интенсивность эхо-сигнала определяется амплитудой акустической энергии, отражаемой обратно от ткани до ультразвукового преобразователя. В дальнейшем полученные данные путем использования собственных алгоритмов сжимаются в 256 уровней шкалы серого цвета (grayscale, далее — GSL). Авторы сравнили показатели QBA и GSL у 25 мальчиков с МДД и 25 здоровых детей в возрасте от 2 до 14 лет. Также проводилась корреляция со шкалой NSAA (North Star Ambulatory Assessment). Для оценки были взяты дельтовидные мышцы, двуглавые мышцы плеча, сгибатели пальцев кисти, четырехглавые мышцы бедра, большеберцовые мышцы и медиальные головки икроножных мышц.

По результатам исследования, показатели QBA и GSL были повышены в группе больных МДД при исследовании поверхностных областей мышц. Четырехглавая мышца бедра характеризовалась наибольшей интенсивностью эхо-сигнала, чем любые другие исследованные мышцы (QBA: $p < 0,05$, GSL: $p < 0,03$), за исключением медиальной головки икроножной мышцы при методе QBA ($p = 0,06$). Даже в самых младших группах с МДД (возраст 8 лет или младше, $n = 16$) полученные данные сохраняют свою актуальность.

Показатели GSL и QBA при обследовании большинства мышц увеличивались с возрастом. Также была отмечена корреляция со шкалой NSSA, отображающей нарастающую слабость, преимущественно в нижних конечностях.

Performance of GSL and QBA during the examination of the majority of muscles increased with age. The same correlation was observed with the NSSA scale displaying increasing weakness, mainly in the lower limbs.

Thus, we can conclude that both GLS, and QBA may carry the same reliability quantitative assessment of skeletal muscle in DMD.

As for computed tomography, it should be noted that it has not been widely used in the diagnosis and study of muscular dystrophy. The lack of reports in the literature confirms this.

One study on the use of computed tomography imaging method in the muscles, belongs to M. Jiddane, J.L. Gastaut, J.F. Pellissier et al. [11]. The article was published in the «American Journal of Neuroradiology» in 1981. The sample of 75 patients with neuromuscular diseases. Of these, 9 patients with DMD between the ages of 4 to 14 years, with 10 facio-scapulo-humeral muscular dystrophy between the ages of 17–40 years; 25 patients with limb-girdle muscular dystrophy, aged 20 to 65 years; and 7 patients with Steinert myotonic dystrophy.

In the study of the muscles of the forearm made one slice, two slices of arms, two or three slices of the scapular and pelvic girdle, three slices of the thighs and three slices of lower leg. Received data studied primarily for evidence of morphological (atrophy and hypertrophy) and diffuse or local changes (areas of necrosis, fatty infiltration, etc.).

The study was able to identify patterns of skeletal muscle lesion, corresponding to modern concepts of development of the disease, as well as to differentiate the nature of pathological changes in skeletal muscle.

There are a few reports of CT muscles. In 1976 the value of CT was evaluated in the study of neurogenic muscular atrophy (Wolf, unpublished presentation). In 1979 Bulcke et al. [3] reported a study of skeletal muscles from the CT 24 healthy people. They proposed density scale for each muscle, but did not report any pathological cases. In 1981 Bulcke et al [2] presented the results of muscle CT of three cases of Becker disease. In 1977 O'Doherty et al. [13] had a CT study of muscles in 10 patients. Five of them had Duchenne muscular dystrophy, one had facio-scapulo-humeral muscular dystrophy, have two kugelberg-welander disease, one subacute polymyositis, and one patient with sarcoid myopathy.

However, in view of the shortcomings of this method, first of all because of the high radiation exposure, as well as due to the rapid development capabilities of magnetic resonance imaging, now muscle computed tomography has lost its relevance in this direction.

Currently, magnetic resonance imaging is one of the key techniques in the diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. It is a safe, noninvasive method that can reliably detect the symmetry, the severity and pattern of degenerative lesions in the muscle in muscular dystrophy, which reveals a primary lesion of the skeletal muscles,

Таким образом, можно сделать вывод, что с помощью и GLS, и QBA можно с одинаковой достоверностью осуществлять количественную оценку состояния скелетной мускулатуры при МДД.

Переходя к вопросу о КТ, следует отметить, что она не была широко использована в диагностике и исследовании мышечной дистрофии. Недостаточное количество работ в литературе, посвященных этому вопросу, подтверждает это.

Одно из таких исследований, в котором был использован метод КТ для визуализации мышц, принадлежит M. Jiddane, J.L. Gastaut, J.F. Pellissier и соавт. [11]. Статья опубликована в «Американском журнале нейрорадиологии» («American Journal of Neuroradiology») в 1981 году. Всего обследовано 75 пациентов с нейромышечными заболеваниями, из них 9 пациентов с МДД в возрасте от 4 до 14 лет, 10 — с лице-лопаточно-плечевой миодистрофией Ландузи — Дежерина в возрасте 17–40 лет; 25 пациентов с диагнозом «конечно-поясная мышечная дистрофия» в возрасте от 20 до 65 лет и 7 пациентов с миотонической дистрофией Штейнерта.

При исследовании мышц сделаны один срез предплечья, два — плеча, два-три — в лопаточном и тазовом поясах, три — на уровне бедра и три — голени. Снимки изучены в первую очередь для доказательства морфологических (атрофия и гипертрофия) и диффузных или местных изменений (участки некроза, жировой инфильтрации и т.д.).

По результатам исследования удалось выявить паттерны поражения скелетной мускулатуры, соответствующие современным представлениям о развитии заболевания, а также дифференцировать характер патологических изменений в скелетных мышцах.

Существует еще несколько сообщений о компьютерной томографии мышц. В 1976 году значимость КТ оценивали в изучении нейрогенных мышечных атрофий (Wolf, неопубликованные презентации). В 1979 году Bulcke и др. [3] сообщили об исследовании КТ скелетных мышц у 24 здоровых людей. Они предложили шкалу плотности для каждой мышцы, но не сообщали о каких-либо патологических случаях. В 1981 году Bulcke и др. [2] представили результаты КТ трех случаев болезни Беккера. В 1977 году O'Doherty и соавт. [13] провели КТ-исследование мышц у 10 пациентов. У 5 из них была мышечная дистрофия Дюшенна, у 1 — лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия, у 2 — синдром Кутельберга — Веландера, у 1 — подострый полимиозит и у 1 пациента — саркоидная миопатия.

Однако ввиду имеющихся недостатков данного метода, в первую очередь из-за высокой лучевой нагрузки, а также вследствие стремительного развития возможностей МРТ, в настоящее время КТ скелетных мышц потеряла свою актуальность в данном направлении.

На сегодняшний день магнитно-резонансная томография является одним из ключевых методов в диагностике миодистрофии Дюшенна. Это безопасный неинвазивный метод, способный достоверно выявить симметричность, выраженность и паттерн дистрофического поражения в мышцах при мышечных дистрофиях, что позволяет как определить первичное поражение скелетной мускулатуры, так и оценить прогрессирование заболевания в динамике. Также данный метод является хорошим подспорьем при проведении мышечной биопсии, выбирая наиболее подходящие для биопсии мышечные волокна. Полученные данные важны при выборе более предпочтительного генетического теста.

and to evaluate the progression of the disease over time, is also a great help for muscle biopsy, specifying the most suitable for biopsy muscle fibers. As the data useful in the selection of more preferred genetic test.

Magnetic resonance spectroscopy is also non-invasive sampling biochemical method, it was used in conjunction with an MRI to quantify lipid fraction and metabolic products inside the muscle (Prompers et al., 2006) [14].

In 2014, the University of Florida, USA, R.J. Willcocks, I.A. Arpan, S.C. Forbes et al. [15] used MRI to evaluate the skeletal muscles in boys with DMD diagnosis. It was aimed at researching and comparing changes in the lower leg muscle sections over a long period of time. The group of patients and control group in age from 5 to 13 years were taken, there were 15 people in both groups. Lower legs were chosen because of the possibility of long-term studies, as they are involved in the pathological process more slowly compared to thighs.

Pathological changes in the soleus muscle, found in the T2 were significantly higher in the age group of 9–13 years compared to 5–8 year-old patient. The relative change in soleus T₂ was $5.5 \pm 6.6 \%$ (5–6 yrs: $3.5 \pm 5.9 \%$; 7–8 yrs: $3.5 \pm 4.3 \%$; 9–13 yrs: $11.4 \pm 8.5 \%$) over one year and $9.5 \pm 7.4 \%$ (5–6 yrs: $6.9 \pm 7.1 \%$; 7–8 yrs: $7.2 \pm 4.3 \%$; 9–13 yrs: $16.9 \pm 7.1 \%$) over two years. A significant correlation between the MRI readings and muscle strength, as measured by functional tests was found.

While, as T2 of soleus and peroneal muscles increased already been practically within 2 years, the involvement of tibial muscles were slight.

This is shown by previous studies, also noted fatty infiltration mainly in the soleus and peroneal muscles compared with tibial muscle. Long-term observations showed a tendency to a different rate of change in these muscles, but it did not reach statistical significance. This issue remains relevant, further research in this area require a longer period of observation, as well as greater image resolution for a better understanding of the rate of change in the muscles, especially for exploring the relationship between the patient's age and disease progression in various muscle groups.

Changes in lower legs is increasing more rapidly in 9–13 year old patients than in groups 5–6 and 7–8 years.

This research confirms the practical significance of skeletal muscle in MRI imaging pathological changes as well as the relevance of the method in evaluating the dynamics of disease progression, including the assessment of the impact of drug therapy on muscle.

Another research was in 2014 and published in the journal «Neuromuscular Disorders» authored Wokke, Versluis, Niks et al. [17], designed to assess the skeletal muscles of the legs in children with DMD using quantitative MRI. They made muscle MRI of thighs and lower legs (quadriceps and biceps femoris, tibialis anterior and gastrocnemius muscles) for 16 boys with Duchenne muscular dystrophy and in 11 healthy children from the control group between the ages of 8

Магнитно-резонансная спектроскопия также является неинвазивным биохимическим методом пробоотбора, она была использована в сочетании с МРТ для количественной оценки липидной фракции и продуктов метаболизма внутри мышц (Prompers и др., 2006) [14].

В 2014 году в Университете Флориды (США) R.J. Willcocks, I.A. Arpan, S.C. Forbes и соавт. [15] провели исследование с использованием МРТ для оценки скелетных мышц у мальчиков с диагнозом МДД. Оно было направлено на изучение и сравнение изменений мышц нижних отделов ног в течение длительного периода времени. В исследовании принимали участие пациенты из основной и контрольной групп (15 чел. в каждой) в возрасте от 5 до 13 лет. Дистальные отделы ног были выбраны из-за возможности проведения длительного исследования, так как они вовлекаются в патологический процесс более медленно по сравнению с проксимальными отделами ног.

По результатам исследования, патологические изменения в камбаловидных мышцах, отмечаемые в режиме T2, были более выражены в группе пациентов в возрасте 9–13 лет в сравнении с 5–8-летними детьми. Также была отмечена значительная корреляция между показаниями МРТ и силой мышц, измеряемой функциональными тестами.

В то время как показатели камбаловидных и малоберцовых мышц в режиме T2 значительно увеличились уже в течение 2 лет, вовлечения большеберцовых мышц практически не было.

Это подтверждают предыдущие исследования, также отметившие жировую инфильтрацию преимущественно в камбаловидных и малоберцовых мышцах по сравнению с большеберцовыми. Длительные наблюдения показали тенденцию к различной скорости изменения в этих мышцах, однако она не достигла статистической значимости. Данный вопрос остается актуальным, дальнейшие исследования в этой области требуют более длительных сроков наблюдения, а также большего разрешения изображения для лучшего понимания скорости изменений в мышцах, особенно если исследовать взаимосвязь между возрастом пациентов и прогрессированием заболевания в различных группах мышц.

Изменения в дистальных отделах конечностей происходят более стремительно у 9–13-летних больных, нежели в группах пациентов 5–6 и 7–8 лет.

Данное исследование подтверждает практическую значимость МРТ скелетных мышц в визуализации патологических изменений, а также актуальность метода в оценке динамики прогрессирования заболевания, в том числе при исследовании влияния медикаментозной терапии на мышцы.

Еще одно исследование, проведенное в 2014 году Wokke, Versluis, Niks и др. [17] и опубликованное в журнале «Neuromuscular Disorders», направлено на оценку скелетных мышц ног у детей с МДД с помощью количественной МРТ. 16 мальчикам с миодистрофией Дюшенна и 11 здоровым детям из контрольной группы в возрасте от 8 до 15 лет сделаны снимки мышц проксимальных и дистальных отделов нижних конечностей (четырёхглавые и двуглавые мышцы бедра, передние большеберцовые и икроножные мышцы). В результате было выявлено, что в четырёхглавых мышцах бедра отмечается снижение общей и сократительной площади поперечного сечения, что было связано с мышечной атрофией. Общая (но не сократительная) площадь поперечного сечения была увеличена в икроножных мышцах, что свидетельствовало о псевдогипертрофии.

and 15. As a result, it was found that in the quadriceps thigh marked reduction in total and contractile cross-sectional area, which was due to muscle atrophy. Total (but not contractile) cross-sectional area was increased in the calf muscles, indicating hypertrophy. Neurological examination also confirmed the decline in muscle strength in the lower legs.

Magnetic resonance imaging allows you to visualize and differentiate these pathological processes — fatty infiltration, atrophy and hypertrophy. Special diagnostic efficacy of the combination gives a quantitative MRI and skeletal muscle function tests, which allows to assess the progression of the disease over time.

In 2015 R. Claudia, J. Lott Donovan et al. [4] published in the Journal of American physical therapy association work, including both magnetic resonance imaging and MR spectroscopy. 4 boys aged 8–14 years with a diagnosis of DMD were followed for two years, during which time they were examined four times to assess the progression of the disease over time. Control group was examined only in the beginning. Also, 30-foot walking test was used, as well as tests with the rise of the stairs for a comparative evaluation. For the research were selected lower legs, as they are the most suited to long-term studies due to their lesser involvement in the pathological process speed than thighs.

The first boy (8A) at the beginning of the research was 8.1 years. Diagnosis is set to 6 years. He could walk, but had a pronounced lumbar lordosis, walking on toes and waddling gait. He often stopped to rest, holding on to the wall for support and balance. On a scale of Brook, which assesses lower limbs, he was awarded 4 points, because he was able to walk and get up from the chair on their own. This patient was the only one who had muscular contractures of the calf muscles, hip abductor muscles, hip flexors and hamstrings.

According to MRI in this patient, inflammatory and degenerative changes in the foot flexor muscles (mainly in the soleus muscle) was found in T2. The pathological process characterized by a slow progressive course, reaching a peak at the end of the research. The cross-section after 2 years has increased by 1.25 times in comparison with the initial data. Regarding the lipid profile throughout the study it was characterized by rapid progression. A particularly marked increase in fatty infiltration observed in the final stage of the study (11 % fatty infiltration at the initial stage of research compared to 70 % detected in 2 years).

Test with a 30-foot walking was significantly difficult for the patient in the beginning. 6 months after the study began, the patient has lost the capacity for independent movement, which made it impossible to continue testing.

The second boy (8B) was at the age of 8.9 years. He could move easily and readily carried out a test with 30-foot fast walk. At the beginning of the study, it was not any obvious abnormalities in gait and 1 point in

Неврологическое обследование также подтвердило снижение мышечной силы в нижних конечностях.

Магнитно-резонансная томография позволяет визуализировать и разделять эти патологические процессы — жировую инфильтрацию, атрофию и псевдогипертрофию. Особую диагностическую эффективность дает сочетание количественной МРТ скелетной мускулатуры и функциональных тестов, что позволяет проводить оценку прогрессирования заболевания в динамике.

В 2015 году R. Claudia, J. Lott Donovan и соавт. [4] опубликовали в «Journal of American physical therapy association» работу, в которой рассматривалось использование как магнитно-резонансной томографии, так и магнитно-резонансной спектроскопии. 4 мальчика в возрасте 8–14 лет с диагнозом МДД наблюдались в течение двух лет, за это время их обследовали четыре раза с целью оценки прогрессирования заболевания в динамике. В исследовании также участвовали дети контрольной группы, которых обследовали лишь вначале. Помимо инструментальных методов использованы тест на 30-футовую ходьбу и тесты с подъемом по лестнице для сравнительной оценки. Для обследования были выбраны мышцы голени, так как они наиболее всего подходят для длительных исследований ввиду их меньшей скорости вовлечения в патологический процесс, чем проксимальные отделы конечностей.

Первому мальчику (8А) на момент обследования было 8,1 года. Диагноз ему установлен в 6 лет. Он мог передвигаться, однако имел выраженный поясничный лордоз, отмечались элементы ходьбы на носочках и вразвалку для компенсации мышечной слабости. Он часто останавливался, чтобы отдохнуть, держась за стену для поддержки и равновесия. По шкале Брука, оценивающей нижние конечности, ему присвоено 4 балла, так как он мог ходить и вставать со стула самостоятельно. Данный пациент был единственным, у кого были контрактуры икроножных мышц, отводящих мышц бедра, сгибателей бедра и подколенных сухожилий.

По данным МРТ, у этого пациента в режиме T2 отмечались воспалительные и дистрофические изменения в мышцах сгибателей стопы (преимущественно в камбаловидных мышцах). Патологический процесс характеризовался равномерным прогрессирующим течением, достигнув пика к концу исследования. Площадь поперечного сечения через 2 года увеличилась в 1,25 раза по сравнению с начальными данными. Что касается липидного спектра, определенного с помощью магнитно-резонансной спектроскопии, на протяжении всего исследования он характеризовался стремительным прогрессированием. Особенно выраженное увеличение показателей отмечается на заключительном этапе исследования (11 % жирозамещения на начальном этапе исследований против 70 %, выявленных через 2 года).

Тест с 30-футовой ходьбой был изначально очень затруднителен для данного больного. Спустя 6 месяцев после начала исследования пациент потерял способность к самостоятельному передвижению, что сделало невозможным дальнейшее проведение теста.

Второму мальчику (8В) было 8,9 года. Он без труда мог передвигаться и легко выполнял тест с 30-футовой быстрой ходьбой. В начале исследования у него не было каких-либо явных отклонений в походке и по шкале Брука его состояние оценено в 1 балл, что означает, что он мог ходить и подниматься по лестнице без посторонней помощи. Диагноз был поставлен

Brook scale, which means that he is able to walk and climb stairs without assistance. DMD was diagnosed at age 4, when the family noticed the difficulty when he played with his peers.

Analysis of T2 images showed only a slight change in the muscles. These figures have remained stable throughout the two-year study. While the cross-sectional area of the muscles in the beginning of the research was almost 3 times higher than the control group (patients 44 cm² and 16 cm² in the control group). The area gradually increased throughout the two years. Baseline lipid soleus muscle was slightly higher than that of the control group and by the end of the research increased by only 4 %. 30-foot walking test a slightly different from normal children. Overall, these results, except for the cross sectional area, show the progression of mild DMD patient.

Third boy for 11 years. At the time of the first examination he was 9 years old. The diagnosis was 6 years old when the family noticed first minor symptoms. On a Brooke scale, as well as the previous patient, he had 1 point. Gait was also not changed, he stepped from heel to toe without any deviations. At the beginning of the study there was no contractures.

Just as the previous patient (8B) on T2 it was observed not very pronounced muscle damage compared to the control group (49.1 DMD and 44.2 milliseconds healthy child). This figure has remained stable over the past two years. Muscle cross-sectional area was initially higher than that of the control group and at endpoint rate exceeded 1.5 times. Spectroscopy revealed no obvious differences lipid from healthy children (5 % in DMD and 3 % in the control group). 30-foot walking test also comparable to the control group (5.2 and 4.8 sec), Indicators are not deteriorated in 2 years. These data suggest that despite the increase in muscle tissue, the disease remains stable in this patient.

The fourth boy was at the age of 13.9 years at baseline. He retained the ability to walk without help, but did it slowly and with caution. Diagnosis "Duchenne muscular dystrophy" from 8 years, after several years of treatment from problems with coordination. He had lumbar lordosis, as well as walking on his toes, and waddling gait, on a Brooke scale he had 4 points (the ability to walk and get up from a chair by yourself, but can't climb stairs). The examination revealed no muscle contractures.

On T2 images pathological changes in muscles throughout the research were 32 % higher than the control group (61.1 ms and 44.2 ms). The cross sectional area of soleus muscles greater than control group of 1.7 times. These rates also remained unchanged.

MR spectroscopy and the 30-foot walking test on the contrary characterized by rapid progression. At baseline, the accumulation of fat in the muscle was 28 % (from a healthy child 1 %), it has reached 48 % after two years. 30-foot walking test was performed

в возрасте 4 лет, когда семья заметила трудности при игре со сверстниками.

Анализ T2-изображений показал лишь незначительное изменение мышц. Эти показатели оставались стабильными на протяжении всего двухлетнего исследования, в то время как площадь поперечного сечения мышц уже в начале исследования была почти в 3 раза больше у больного, чем в контрольной группе (44 и 16 см² соответственно). Площадь постепенно увеличивалась на протяжении двух лет. Базовый уровень липидного спектра камбаловидной мышцы был немногим выше, чем в контрольной группе, и к концу исследования вырос всего на 4 %. Время завершения теста с 30-футовой ходьбой немного отличалось от такового у здоровых детей. В целом эти результаты, за исключением показателей площади поперечного сечения, показывают умеренное прогрессирование МДД у пациента.

Третьему мальчику было 11 лет, на момент первого осмотра — 9 лет. Диагноз поставлен в 6 лет, когда семья заметила, что он с трудом успевает за своими сверстниками. По шкале Брука, так же как и у предыдущего пациента, у него был 1 балл. Походка тоже была не изменена, он переступал с пятки на носок без каких-либо отклонений. На момент начала исследований контрактур не было.

По аналогии с предыдущим пациентом (8B), на T2-изображении было отмечено не сильно выраженное поражение мышц по сравнению с контрольной группой (49,1 мс против 44,2 мс у здорового ребенка). Этот показатель оставался стабильным на протяжении двух лет. Площадь поперечного сечения мышц первоначально была выше, чем в контрольной группе, и к концу исследования превышала норму в 1,5 раза. Спектроскопия не выявила явных отличий липидного спектра от такового у здоровых детей (5 % — у пациента с МДД и 3 % — в контрольной группе). Результат теста с 30-футовой ходьбой также сопоставляли с результатом в контрольной группе (5,2 и 4,8 с соответственно), за 2 года показатели не ухудшились. Эти данные позволяют сделать вывод, что, несмотря на увеличение мышечной ткани, течение заболевания остается стабильным у этого пациента.

Четвертому мальчику в начале исследования было 13,9 года. Он сохранил способность передвигаться без вспомогательных средств, однако делал это медленно и с осторожностью. Диагноз поставлен в 8 лет после нескольких лет лечения проблем с координацией. При ходьбе обращали на себя внимание поясничный лордоз, а также ходьба на носках и «утиная» походка. По шкале Брука он набрал 4 балла (возможность ходить и вставать со стула самостоятельно, но невозможность подниматься по лестнице). При обследовании мышечных контрактур не выявлено.

В режиме T2 патологические изменения в мышцах на протяжении всего исследования отмечались на 32 % чаще, чем в контрольной группе (61,1 и 44,2 мс). Площадь поперечного сечения камбаловидных мышц превышала результаты контрольной группы в 1,7 раза. Эти показатели также сохранялись неизменными.

Магнитно-резонансная спектроскопия и тест с 30-футовой ходьбой, наоборот, характеризовались быстрым прогрессированием. В начале исследования накопление жира в мышцах составляло 28 % (у здорового мальчика — 1 %), спустя два года оно достигло 48 %. Тест с ходьбой был пройден в 2,33 раза медленнее нормы (11,3 и 5,1 с). Кроме того, этот показатель ухудшался с течением времени, и спустя год мальчик утратил способность

in 2.33 times slower than normal (11.3 sec and 5.1 sec). In addition, this indicator deteriorated over time, and a year later this boy lost the opportunity of independent walking. In aggregate, we can conclude a moderate progression of DMD.

Magnetic resonance imaging and spectroscopy — objective, non-invasive and safe methods of assessing muscle pathology and can be used regardless of the patient's functional abilities. They have a high importance in monitoring the progression of Duchenne muscular dystrophy, evaluating the effectiveness of therapeutic interventions and rehabilitation measures, as well as may be the helper methods in the selection of muscle for biopsy.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. ■

к самостоятельному передвижению. С учетом всех данных можно сделать вывод об умеренном прогрессировании МДД у данного мальчика.

Магнитно-резонансная томография и спектроскопия — объективные, неинвазивные и безопасные методы оценки мышечной патологии, которые можно использовать независимо от функциональных способностей самого пациента. Они имеют высокую значимость при мониторинге прогрессирования мышечной дистрофии Дюшенна, оценке эффективности терапевтических вмешательств, а также могут быть вспомогательными методами при выборе мышц для проведения биопсии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи. ■

References/Список литературы

1. Grinio L.P. *Atlas of neuro-muscular diseases*. — Moscow, 2004. — 235 p.
2. Evtushenko S.K., Shaimurzin M.R., Evtushenko O.S., Evtushenko I.S. *Neuromuscular diseases in children*. — Kyiv: Zdorovje, 2014. — 218 p.
3. Sukhorukov V.S. *Differentiate diagnosis of congenital myopathies // Neuromuscular diseases*. — 2011. — № 1. — P. 13-21.
4. Aizawa H., Kozima S. et al. // *Rinsho Shinkeigaku*. — January 1989. — P. 49-53.
5. Bulcke J.A., Crolla D., Termotte J.L., Baert A., Palmers Y., Van Den Bergh R. *Computed tomography of muscle // Muscle Nerve*. — 1981. — 4. — P. 67-72.
6. Bulcke J.A., Termotte J.L., Palmers Y., Crolla D. *Computed tomography of the human skeletal muscular system // Neuroradiology*. — 1979. — V. 17. — P. 127-136.
7. Claudia R., Donovan J. Lott et al. // *Journal of American physical therapy association*. — 2015 January. — V. 95, Is. 7. — P. 978-988.
8. Craig M. Zaidman, Anne M. Connolly et al. // *Journal Neuromuscular Disorders*. — 2010 December. — V. 20, Is. 12. — P. 805-809.
9. Heckmatt J.Z., Dubowitz V., Leeman S. *Detection of pathological change in dystrophic muscle with B-scan ultrasound imaging // Lancet*. — 1980. — 1(8183). — P. 1389-1390.
10. Heckmatt J.Z., Leeman S., Dubowitz V. *Ultrasound imaging in the diagnosis of muscle disease // The Journal of Pediatrics*. — 1982. — 101(5). — P. 656-660.

11. Shklyar I., Geisbush T.R., Aleksandar S. Mijalovich // *Muscle & Nerve*. — February 2015. — V. 51, Is. 2. — P. 207-213.
12. James L. Fleckenstein. *Muscle Imaging in Health and Disease*, John V. III Crues, Carl D. // Reimers. Springer Science & Business Media. — 2012. — P. 462.
13. Jansen M., Alfen N. et al. // *Neuromuscular Disorders*. — 2012 April. — V. 22, Is. 4. — P. 306-317.
14. Jiddane M., Gastaut J.L., Pellissier J.F. et al. // *American Journal of Neuroradiology*. — 1981. — V. 4, Is. 3. — P. 773-776.
15. Mercuri E., Pichiecchio A., Allsop J., Messina S., Pane M., Muntoni F. *Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: Past, present, and future. Journal of Magnetic Resonance Imaging // JMRI*. — 2007. — 25(2). — P. 433-440.
16. O'Doherty O.S., Schellinger D., Rapotopoulos V. *Computed tomographic pattern s of pseudohypertrophic muscular dystrophy: preliminary results // Journal of Computer Assisted Tomography*. — 1977. — 1. — P. 482-486.
17. Prompers et al. // *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. — 2006. — V. 23, Is. 1. — P. 1-10.
18. Willcocks R.J., Arpan I.A., Forbes S.C. et al. // *Neuromuscul Disord*. — 2014 May. — V. 24, Is. 5. — P. 393-401.
19. Shi Yr, Liu Xq et al. // *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. — 2012 July. — V. 14, Is. 7. — P. 533-535.
20. Wokke, Versluis, Niks et al. // *Neuromuscular Disorders*. — 2014 May. — V. 24, Is. 5. — P. 409-416.
21. Zaidman C.M., Malkus E.C., Connolly A.M. // *Muscle & Nerve*. — 2015 September. — 52(3). — P. 334-8.

Received/Получено 25.01.2017 ■

Руденко Д.І., Поздняков А.В., Суслов В.М.

Федеральна державна бюджетна освітня установа вищої освіти «Санкт-Петербурзький державний педіатричний медичний університет» Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації, м. Санкт-Петербург, Росія

Методи візуалізації м'язової дистрофії Дюшенна (літературний огляд)

Резюме. Дана стаття присвячена літературному огляду методів візуалізації скелетних м'язів при м'язовій дистрофії Дюшенна. Проведено аналіз як історично значущих наукових робіт, так і останніх досягнень в галузі нейровізуалізації. У статті розглянуто такі методи, як ультразвукова діагностика, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія скелетних м'язів, а також магнітно-резонансна спектроскопія. Відзна-

чено і обґрунтовано актуальність і перспективність неінвазивних, безпечних і об'єктивних методів оцінки скелетних м'язів при м'язовій дистрофії Дюшенна.

Ключові слова: м'язова дистрофія Дюшенна; скелетні м'язи; магнітно-резонансна спектроскопія; магнітно-резонансна томографія; комп'ютерна томографія; ультразвукова діагностика; біомаркери