

УДК 616.74-003.826+616-073.756.8+611.96/.98+611.738

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ T2 MSME И DT1 ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ЖИРОВОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ МЫШЦ ТАЗОВОГО ПОЯСА И НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПКМДР2

© Вадим Андреевич Царгуш¹, Пьер Карлиер², Сергей Николаевич Бардаков¹, Сергей Сергеевич Багненко¹, Игорь Сергеевич Железняк¹, Роман Вадимович Деев⁴, Артур Александрович Исаев³

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² CEA, Институт наук о жизни имени Фредерика Жолио, SHFJ, Орсе, Франция; CEA — больница Фредерика Жолио, 4, площадь генерала Леклерка, 91401, Орсе Седекс

³ Институт стволовых клеток человека. 119333, Москва, ул. Губкина, д. 3, стр. 2

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Вадим Андреевич Царгуш — врач-рентгенолог, адъюнкт кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики. E-mail: tsargushvmf@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-5459-986X>; SPIN-код: 2599-1515

Поступила: 04.06.2021

Одобрена: 30.08.2021

Принята к печати: 15.09.2021

Резюме. Введение. Дисферлинопатия — это клинически гетерогенная прогрессирующая мышечная дистрофия, обусловленная мутациями в гене *DYSF*, что приводит к нарушению репарации сарколеммы, повышению ее проницаемости и гибели миоцитов. В ходе прогрессирования заболевания происходит замещение скелетной мускулатуры соединительной и жировой тканями. Наиболее эффективным методом оценки минимальных признаков прогрессирования заболевания является применение количественных методов МРТ, позволяющих оценить фракцию жира и воды в пораженных мышечных группах. **Цель исследования:** оценить возможности методов количественной оценки жировой инфильтрации на основе расчета относительной интенсивности сигнала D, T1-ВИ и T2 MSME в диагностике пациентов с ПКМДР2. **Материалы и методы.** Обследовано 20 пациентов с клиническими проявлениями дисферлинопатии, средний возраст — 35 (24; 44) лет. Комплексное клинично-инструментальное обследование включало неврологическое, электронейромиографическое и молекулярно-генетическое исследование (NGS). Магнитно-резонансная томография мышц тазового пояса, нижних конечностей и туловища проведена 20 пациентам и эквивалентной по полу и возрасту контрольной группе. **Результаты.** Выявленные с помощью D, T1-ВИ и T2 MSME МР-паттерны распределения жировой инфильтрации у пациентов с дисферлинопатиями были сходными при использовании обоих методов. МР-паттерн ПКМДР2 характеризовался симметричным вовлечением задних групп мышц бедер и голеней с отеком передних и медиальных групп мышц бедер. При сравнении методов D, T1-ВИ и T2 MSME с контрольной группой выявлены статистически незначимые различия величин D, T1 для минимально пораженных мышц при ПКМДР2, тогда как показатели фракции жира по T2 MSME были статистически значимо выше во всех мышцах бедер и голеней у пациентов с дисферлинопатией. Несмотря на то что обе методики позволяют статистически значимо дискриминировать все полуколичественные стадии жировой инфильтрации по E. Mercuri, D, T1-ВИ имеет меньшую чувствительность к минимальным проявлениям замещения жировой тканью мышц. Показано отсутствие корреляционных взаимосвязей между величинами D, T1-ВИ и выраженностью жировой инфильтрации в мышцах, соответствующих поздним стадиям по E. Mercuri (3–4 степень). При сопоставлении значений, полученных с помощью T2 MSME и D, T1-ВИ, рассчитанных для каждой из стадий жировой инфильтрации по E. Mercuri, выявлена корреляционная взаимосвязь слабой силы только между параметрами, соответствующими 2а стадии. **Заключение.** Применение расчета величин относительной интенсивности сигнала D, T1-ВИ для количественной оценки жировой инфильтрации мышц уступает по эффективности T2 MSME в динамическом наблюдении за изменениями мышечно-дистрофического процесса на ранних и поздних стадиях ПКМДР2.

Ключевые слова: дисферлинопатия; пояснично-конечностная мышечная дистрофия 2В; ПКМДР2; *DYSF*; МРТ мышц; количественная оценка МРТ.

COMPARISON OF T2 MSME AND DT1 METHODS FOR QUANTITATIVE ASSESSMENT OF FAT INFILTRATION OF THE PELVIC AND LOWER LIMBS MUSCLES IN PATIENTS WITH PCMDR2

© Vadim A. Tsargush¹, Pierre Carlier², Sergey N. Bardakov¹, Sergey S. Bagnenko¹, Igor S. Zheleznyak¹, Roman V. Deev⁴, Artur A. Isaev³

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6

² CEA, Frédéric Joliot Institute for Life Sciences, SHFJ, Orsay, France; CEA — Service Hospitalier Frédéric Joliot 4, place du Général Leclerc, 91401, Orsay Cedex

³ Institute of Human Stem Cells (HSCI). 119333, Moscow, Gubkin str. 3, p. 2

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41. 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47

Contact information: Vadim A. Tsargush — radiologist, adjunct of the Department of Radiology with the course of ultrasound diagnostics. E-mail: tsargushvmf@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-5459-986X>; SPIN-code: 2599-1515

Received: 04.06.2021

Revised: 30.08.2021

Accepted: 15.09.2021

Summary. Dysferlinopathy is a clinically heterogeneous progressive muscular dystrophy caused by mutations in the *DYSF* gene, which leads to impaired repair of the sarcolemma, an increase in its permeability and death of myocytes. In the course of the progression of the disease, the skeletal muscles are replaced by connective and adipose tissues. The most effective methods for assessing the minimum signs of disease progression is the use of quantitative MRI methods, which make it possible to assess the fraction of fat and water in the affected muscle groups. **Objective:** to assess the capabilities of methods for quantitative assessment of fatty infiltration based on the calculation of the relative signal intensity D, T1 and T2 MSME in the diagnosis of patients with LGMD R2. **Materials and methods:** We examined 20 patients with clinical manifestations of dysferlinopathy, with an average age of 35 (24; 44) years. Comprehensive clinical and instrumental examination included neurological, electroneuromyographic and molecular genetic research (NGS). Magnetic resonance imaging of the muscles of the pelvic girdle, lower extremities and trunk was performed in 20 patients and a control group equivalent in gender and age. **Results.** The MR patterns of fat infiltration distribution in patients with dysferlinopathies revealed by D, T1, and T2 MSME were similar when both methods were used. The MRI pattern of LGMD R2 was characterized by symmetric involvement of the posterior muscle groups of the thighs and lower legs with edema of the anterior and medial muscle groups of the thighs. When comparing the D, T1 and T2 MSME methods with the control group, statistically insignificant differences in the D, T1 values for the minimally affected muscles in LGMD R2 were revealed, while the T2 MSME fat fraction was statistically significantly higher in all muscles of the thighs and legs in patients with dysferlinopathy. Despite the fact that both methods allow statistically significant discrimination of all semi-quantitative stages of fatty infiltration according to E. Mercuri, D, T1 has less sensitivity to minimal manifestations of muscle replacement by fatty tissue. The absence of correlations between the values of D, T1 and the severity of fatty infiltration in muscles corresponding to the late stages according to E. Mercuri (3–4 degree) was shown. When comparing the values obtained using T2 MSME and D, T1, calculated for each of the stages of fatty infiltration according to E. Mercuri, a correlation relationship of weak strength was revealed only between the parameters corresponding to stage 2a. **Conclusion.** The use of calculating the values of the relative signal intensity D, T1 for quantitative assessment of fatty infiltration of muscles is inferior in efficiency to T2 MSME in dynamic monitoring of changes in the muscular-dystrophic process at the early and late stages of LGMD R2.

Key words: dysferlinopathy; limb-girdle muscular dystrophy 2B; LGMD R2; *DYSF*; MRI of muscles; quantitative assessment of MRI.

ВВЕДЕНИЕ

Дисферлинопатия (ПКМДР2 ОМIM#253601; миопатия Миоши ОМIM #254130) — это клинически гетерогенная прогрессирующая мышечная дистрофия, обусловленная мутациями в гене *DYSF*, приводящая к нарушению репарации сарколеммы, повышению ее проницаемости и гибели миоцитов [1, 2]. В ходе прогрессирования заболевания происходит замещение скелетной мускулатуры соединительной и жировой тканями. Основными клиническими проявлениями являются прогрессирующая мышечная слабость и амиотрофия, в ряде случаев болезненность и отек вовлеченных мышечных групп [3, 4].

Для первичной диагностики и последующей оценки прогрессирования дисферлинопатий используются полуколичественные и количественные методы магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющие оценить распределение и выраженность жирового замещения скелетных мышц [5, 6].

Полуколичественная стадийность жировой инфильтрации по T1-ВИ, например по шкале Lamminen–Mercuri [7], приемлема в большей степени для диагностических целей, но не оптимальна для наблюдения за медленно прогрессирующими хроническими дегенеративными изменениями [8].

Методы количественной оценки, по данным J. Burakiewicz и соавт., V. Ricotti и соавт., B. Wokke

и соавт., позволяют с высокой эффективностью оценивать начальные признаки структурных изменений мышц, минимальные изменения прогрессирования заболевания, а также оценивать эффективность проводимых терапевтических и реабилитационных мероприятий [9–11].

Современный подход к количественной МР-диагностике включает применение методов оценки жировой инфильтрации на основе последовательностей DIXON, T1-, T2-релаксации и T2 MSME (с методикой селективного разделения сигнала T2 от жира и воды), которые независимо от исследователя дают количественные показатели степени жировой инфильтрации и отека мышечной ткани [5].

Однако малая доступность специализированного программного обеспечения для расчета фракции жира в мышцах и определенных параметров для получения последовательностей T2 MSME обеспечивает предпосылки для применения методик, основанных на расчете величин относительной интенсивности сигнала. В частности, D, T1-ВИ могут являться альтернативой в рутинной практике врача-рентгенолога.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможности методов количественной оценки жировой инфильтрации на основе расчета

относительной интенсивности сигнала D, T1-ВИ и T2 MSME в диагностике пациентов с ПКМД R2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. Обследовано 20 пациентов с клиническими проявлениями дисферлинопатии, среди которых 13 мужчин (65 (40; 84)%) и 7 женщин (35 (15; 59)%). Возраст пациентов на момент обследования составлял (*Me*) 35 (24; 44) лет. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев, включающую 11 мужчин (55 (31; 76)%) и 9 женщин (45 (23; 68)%), средний возраст которых составил (*Me*) 31 (21; 40) год.

Лабораторно-инструментальные исследования. Обследование пациентов включало клинико-генеалогический анализ, неврологическое обследование и лабораторно-инструментальные методы диагностики (уровень активности сывороточной КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ, миоглобин, ЭНМГ/ЭМГ, ЭКГ). Молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК проведено с помощью полноэкзомного секвенирования (NGS) на платформе Illumina Hi Seq 2000 с последующим подтверждением результатов секвенирования по Сэнгеру.

Магнитно-резонансная томография мышц тазового пояса и нижних конечностей. Магнитно-резонансное исследование проводили на высокопольном томографе Philips Ingenia (Нидерланды) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл и его градиентом 30 мТл/м.

Все пациенты и здоровые добровольцы были предупреждены о необходимости избегать повышенных физических нагрузок и переутомления не менее 3 дней до исследования.

Исследование мягких тканей таза и нижних конечностей проводили в горизонтальном положении пациента лежа на спине. Поверхностные матричные катушки для тела укладывали на область таза, бедер, голеней, брюшной полости и плечевого пояса.

Комплексное магнитно-резонансное исследование включало: МРТ с использованием традиционных импульсных последовательностей (ИП) спинового эхо (TSE) и градиентного эхо (GRE): T1-ВИ, T2-ВИ и STIR, T2 Multi-Slice-Multi-Echo (MSME).

T1-ВИ в аксиальной и корональной плоскостях: TE — 10 мс, TR — 600 мс, число повторений — 1, угол наклона — 90°, угол рефокусировки — 120°, FOV — 450×450 мм², размер пикселя — 0,6×0,6 мм², количество срезов — 30, расстояние между срезами — 10 мм, толщина срезов — 10 мм.

T2-ВИ в аксиальной плоскости: TE — 80 мс, TR — 500 мс, число повторений — 1, угол наклона — 90°, угол рефокусировки — 120°, FOV —

450×450 мм², размер пикселя — 0,6×0,6 мм², количество срезов — 30, расстояние между срезами — 10 мм, толщина срезов — 10 мм.

STIR в аксиальной и сагиттальной плоскостях: TE — 70 мс, TR — 4000 мс, число повторений — 1, угол наклона — 90°, угол рефокусировки — 120°, FOV — 450×450 мм², размер пикселя 0,8×0,8 мм², количество срезов — 30, расстояние между срезами — 10 мм, толщина срезов — 10 мм.

T2-MSME в аксиальной плоскости: TE в диапазоне от 8 до 160 мс с дельтой 8 мс, TR — 2500 мс, число повторений — 1, угол наклона — 90°, угол рефокусировки — 120°, FOV — 400×400 мм², размер пикселя — 0,7×0,7 мм², количество срезов — 10, расстояние между срезами — 10 мм, толщина срезов — 10 мм.

Сканирование выполнялось от головы до стоп. При исследованиях использовались катушки для визуализации всего тела, включающие две расширенные поверхностные катушки для тела (Flex Coverage Anterior coils) в сочетании с катушками, интегрированными в стол (Flex Coverage Posterior), и катушкой для головы и шеи (Head Neck), что позволяло охватывать 200 см тела. Сегментация мышц бедер и голеней выполнялась в ручном режиме с помощью программного обеспечения ITK-SNAP 3.8.0 [12].

Количественная оценка жировой инфильтрации и отечных изменений мышечной ткани с помощью показателя относительной интенсивности МР-сигнала (D) и измерения площади мышц. Поскольку значения интенсивности МР-сигнала от любой точки исследуемой области зависят от множества контролируемых (TR, TE, TA, FOV, толщина среза, межсрезное расстояние и т.д.) и неконтролируемых (рН, температура, наличие белка, метаболитов и т.д.) факторов, анализировать абсолютные значения данной величины некорректно. В нашей работе произведено сравнение коэффициентов, рассчитываемых как отношение величины интенсивности МР-сигнала зоны интереса (мышцы) и области сравнения. Областью сравнения выбрали среднюю интенсивность МР-сигнала от подкожной жировой клетчатки на уровне бедра/голеней (рис. 1).

Все исследования проводились после подписания пациентами добровольного информированного согласия.

Статистический анализ. Количественные результаты исследования представлены в виде среднего значения (*M*) или медианы (*Me*) с 95% доверительным интервалом (рассчитанный методом бутстрепа или Клоппера–Пирсона) в соответствии с нормальностью распределения. Статистическая значимость различий оценивалась с помощью критерия Манна–Уитни. Характер поражения мышц справа и слева статистически значимо не отличался, поэтому сравнение с

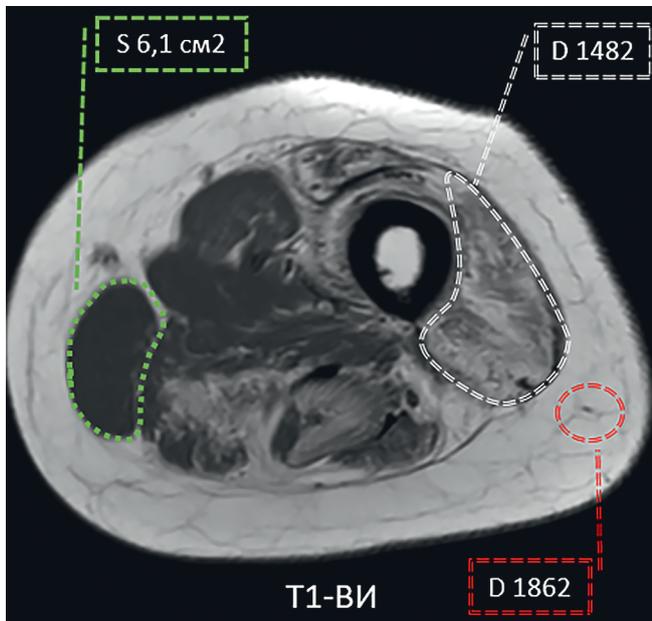


Рис. 1. Пример измерения количественных показателей состояния мягких тканей на уровне средней трети левого бедра. МРТ, T1-ВИ в аксиальной плоскости. Зеленым цветом обозначена *m. gracilis* (рассчитана площадь), белым — *m. vastus lateralis* (интенсивность МР-сигнала), красным — область сравнения (интенсивность МР-сигнала от подкожной жировой клетчатки)

контрольной группой проводилось при объединении показателей от мышц обеих сторон.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При количественной оценке выраженности жировой инфильтрации мышц у пациентов с дисферлинопатией (объединенная группа ПКМДР2, Миоши и проксимо-дистального фенотипов) производилось сравнение величин D, T1-ВИ с мышцами контрольной группы. Выявлено статистически значимое преобладание величин D, T1-ВИ у пациентов с фенотипом ПКМД в большинстве мышц бедер за исключением *m. gracilis*, *m. gluteus minimus*, *m. gluteus medius*, *m. biceps femoris brevis* (рис. 2, а). Величины D, T1-ВИ от всех мышц голени были статистически значимо больше показателей контрольной группы (рис. 2, б).

При сопоставлении величин D, T1 и степени жировой инфильтрации по E. Mercuri выявлена статистически значимая дискриминация между всеми стадиями 0–1, 1–2а, 2а–2б, 2б–3 и 3–4 стадии (критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$) (табл. 1).

При сопоставлении значений D, T1 и характеристик жировой инфильтрации по E. Mercuri выявлена корреляционная взаимосвязь высокой силы

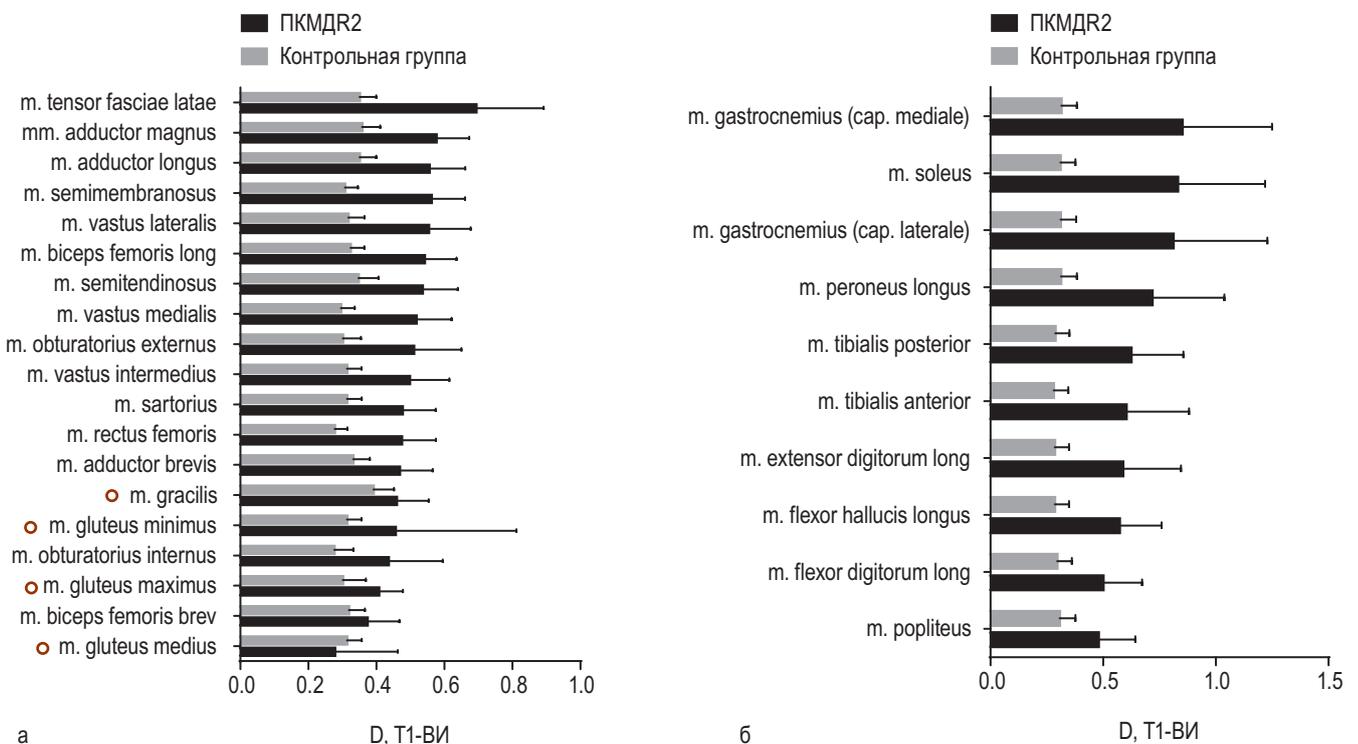


Рис. 2. Паттерн поражения мышц бедер и голени у пациентов с дисферлинопатией (объединенная группа ПКМДР2, Миоши и проксимо-дистального фенотипов), $n = 20$. Черным цветом отмечены D, T1-ВИ мышц пациентов с дисферлинопатией; серым — характеристики мышц контрольной группы; окружность — статистически незначимые различия

Таблица 1

Сопоставление величин D, T1-ВИ со степенями жировой инфильтрации по E. Mercuri у пациентов с ПКМДР2

Статистическая характеристика	Стадии жировой инфильтрации по шкале E. Mercuri					
	0	1	2a	2б	3	4
Верхнее значение 95% ДИ	0,30	0,36	0,43	0,54	0,70	0,94
Медиана (Me)	0,30	0,35	0,42	0,51	0,67	0,92
Среднее (M)	0,31	0,35	0,42	0,53	0,68	0,91
Нижнее значение 95% ДИ	0,29	0,34	0,41	0,50	0,66	0,87
Количество измерений	45	56	84	74	63	24

для большинства мышц бедра (0,7–0,9), тогда как для *m. gluteus medius* не выявлено статистически значимых корреляций (табл. 2).

На уровне голени корреляционная взаимосвязь заметной силы (0,5–0,7 по Чеддоку) между D, T1-ВИ и 1–3 степенью по E. Mercuri выявлена для большинства мышц, за исключением *m. gastrocnemius (caput mediale)*, *m. popliteus*, *m. flexor hallucis longus*, *m. flexor digitorum longus* (табл. 3).

Количественная оценка жировой инфильтрации мышц тазового пояса и нижних конечностей с использованием T2 MSME у пациентов с ПКМДР2. Проведено сравнение величин фракции жира (%) в мышцах тазового пояса и нижних конечностей у пациентов с дислипидемией и группой контроля. На уровне тазового пояса и бедер более выраженная жировая инфильтрация отмечалась в *m. semimembranosus*, *m. biceps femoris caput longum*, *m. vastus medialis*, *m. tensor fasciae latae*, *m. vastus lateralis*, *m. vastus intermedius* и *m. adductor magnus*. Наименее пораженными мышцами бедер являлись *m. gracilis*, *m. sartorius*, *m. adductor brevis* и *m. gluteus medius*.

Среди мышц голени более выраженная жировая инфильтрация наблюдалась в *caput mediale et laterale m. gastrocnemii*, *m. soleus*, менее значительно в *m. popliteus* и *m. extensor digitorum longus* (рис. 3).

МР-паттерн выраженности жировой инфильтрации среди мышц тазового пояса и нижних конечностей соответствовал изменениям, выявленным с помощью показателя относительной интенсивности D, T1-ВИ.

При сопоставлении значений фракции жира (%) со стадиями по E. Mercuri выявлена корреляционная взаимосвязь высокой и весьма высокой силы для всех мышц бедер (0,7–0,9), а для большинства мышц $r^s > 0,9$ (табл. 4).

Среди мышц голени корреляционная взаимосвязь высокой и весьма высокой силы между фракцией жира по T2MSME (%) и стадией по

Таблица 2

Корреляционная взаимосвязь величин D, T1 и степени жировой инфильтрации по E. Mercuri в мышцах тазового пояса и бедер при ПКМДР2

Исследуемая мышца	r^s	p
<i>M. vastus lateralis</i>	0,92	$9,8 \times 10^{-16}$
<i>M. rectus femoris</i>	0,82	$4,1 \times 10^{-10}$
<i>M. vastus medialis</i>	0,88	$3,9 \times 10^{-13}$
<i>M. semimembranosus</i>	0,82	$4,0 \times 10^{-10}$
<i>M. semitendinosus</i>	0,81	$1,4 \times 10^{-9}$
<i>M. adductor magnus</i>	0,81	$1,0 \times 10^{-9}$
<i>M. tensor fasciae latae</i>	0,81	$1,8 \times 10^{-8}$
<i>M. sartorius</i>	0,79	$7,3 \times 10^{-9}$
<i>M. adductor longus</i>	0,78	$2,0 \times 10^{-8}$
<i>M. vastus intermedius</i>	0,75	$9,0 \times 10^{-8}$
<i>M. biceps femoris caput longum</i>	0,74	$3,1 \times 10^{-7}$
<i>M. adductor brevis</i>	0,74	$1,7 \times 10^{-7}$
<i>M. gluteus maximus</i>	0,69	$9,4 \times 10^{-6}$
<i>M. biceps femoris caput breve</i>	0,67	$1,0 \times 10^{-5}$
<i>M. gracilis</i>	0,67	$5,2 \times 10^{-6}$
<i>M. gluteus minimus</i>	0,65	0,001
<i>M. obturatorius internus</i>	0,62	0,001
<i>M. obturatorius externus</i>	0,62	0,001
<i>M. gluteus medius</i>	0,09	0,683

Таблица 3

Корреляционная взаимосвязь величин D, T1 и степени жировой инфильтрации по E. Mercuri в мышцах голени у пациентов с ПКМДР2

Исследуемая мышца	r^s	p
<i>M. soleus</i>	0,76	$6,65 \times 10^{-8}$
<i>M. peroneus longus</i>	0,68	$6,02 \times 10^{-6}$
<i>M. gastrocnemius (caput laterale)</i>	0,67	$1,15 \times 10^{-5}$
<i>M. tibialis anterior</i>	0,65	$1,86 \times 10^{-5}$
<i>M. extensor digitorum longus</i>	0,64	$2,73 \times 10^{-5}$
<i>M. tibialis posterior</i>	0,62	$5,80 \times 10^{-5}$
<i>M. popliteus</i>	0,57	0,03
<i>M. gastrocnemius (caput mediale)</i>	0,54	0,06
<i>M. flexor hallucis longus</i>	0,48	0,03
<i>M. flexor digitorum longus</i>	0,42	0,01

E. Mercuri выявлена для большинства мышц голени, за исключением *m. popliteus* для которой характера заметная сила связи по Чеддоку (табл. 5).

При сопоставлении фракции жира по T2 MSME со стадиями жировой инфильтрации по E. Mercuri выявлена статистически значимая дискриминация между 0–1, 1–2a, 2a–2б, 2б–3 и 3–4 стадиями (критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$) (табл. 6).

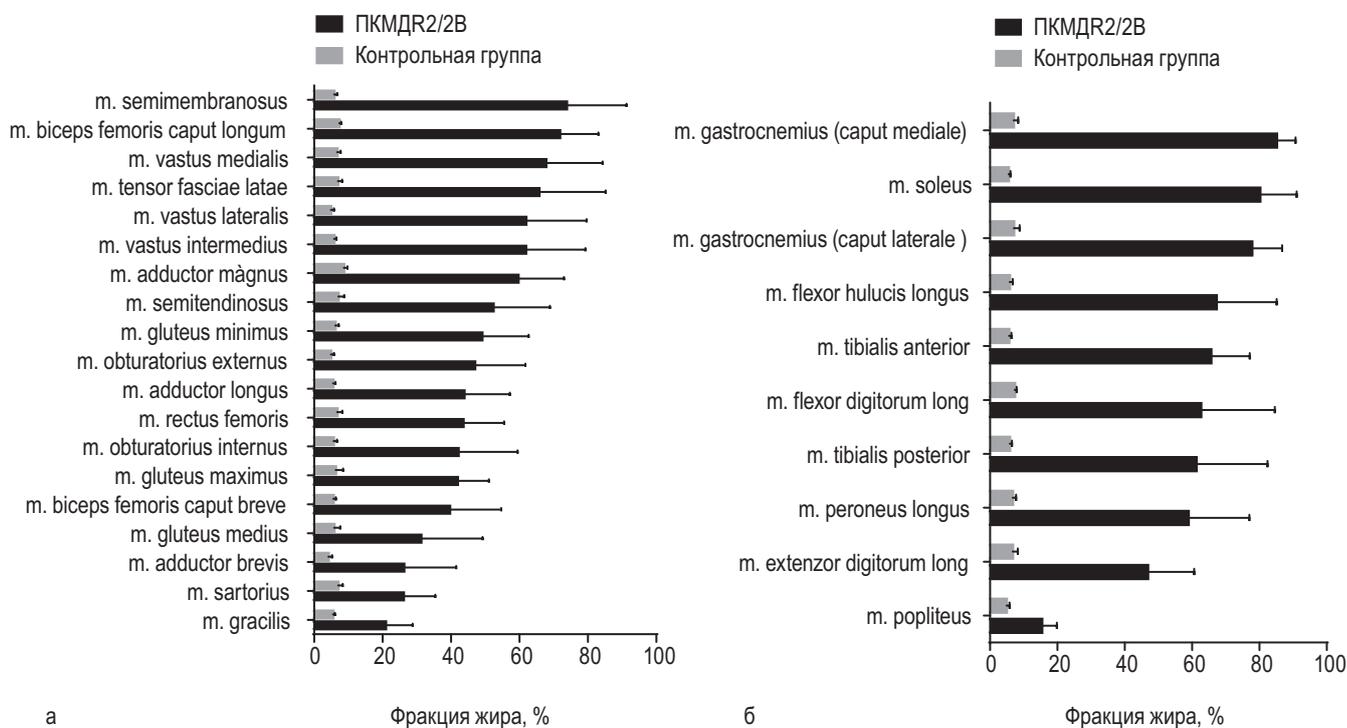


Рис. 3. Степень жировой инфильтрации мышц тазового пояса, бедер (а), голени (б) у пациентов с ПКМДР2, $n=20$

Таблица 4

Корреляционная взаимосвязь фракции жира (T2 MSME, %) и степени жировой инфильтрации по E. Mercuri в мышцах тазового пояса и бедер у пациентов с ПКМДР2

Исследуемая мышца	r^s	P
<i>M. tensor fasciae latae</i>	0,96	$3,8 \times 10^{-6}$
<i>M. obturatorius internus</i>	0,96	$7,8 \times 10^{-6}$
<i>M. biceps femoris caput breve</i>	0,95	$1,9 \times 10^{-5}$
<i>M. semimembranosus</i>	0,95	$2,0 \times 10^{-5}$
<i>M. sartorius</i>	0,94	$4,1 \times 10^{-5}$
<i>M. gracilis</i>	0,93	$7,5 \times 10^{-5}$
<i>M. adductor longus</i>	0,93	$9,1 \times 10^{-5}$
<i>M. vastus lateralis</i>	0,92	0,001
<i>M. obturatorius externus</i>	0,92	0,001
<i>M. adductor magnus</i>	0,92	0,001
<i>M. rectus femoris</i>	0,88	0,004
<i>M. vastus intermedius</i>	0,88	0,001
<i>M. gluteus medius</i>	0,88	0,001
<i>M. gluteus minimus</i>	0,87	0,001
<i>M. biceps femoris caput longum</i>	0,87	0,001
<i>M. adductor brevis</i>	0,81	0,004
<i>M. vastus medialis</i>	0,80	0,006
<i>M. gluteus maximus</i>	0,79	0,004
<i>M. semitendinosus</i>	0,73	0,015

Таблица 5

Корреляционная взаимосвязь фракции жира (T2 MSME, %) и степени жировой инфильтрации по E. Mercuri в мышцах голени у пациентов с ПКМДР2

Исследуемая мышца	r^s	p
<i>M. flexor hallucis longus</i>	0,96	$7,8 \times 10^{-6}$
<i>M. flexor digitorum longus</i>	0,95	$1,93 \times 10^{-5}$
<i>M. tibialis posterior</i>	0,95	$1,08 \times 10^{-5}$
<i>M. gastrocnemius (caput laterale)</i>	0,94	$4,05 \times 10^{-5}$
<i>M. soleus</i>	0,93	$7,5 \times 10^{-5}$
<i>M. extensor digitorum longus</i>	0,92	0,001
<i>M. peroneus longus</i>	0,88	0,001
<i>M. tibialis anterior</i>	0,87	0,001
<i>M. gastrocnemius (caput mediale)</i>	0,72	0,016
<i>M. popliteus</i>	0,70	0,020

Таблица 6

Сопоставление величин фракции жира (T2 MSME, %) со стадиями жировой инфильтрации по E. Mercuri (2002)

Статистическая характеристика	Стадии жировой инфильтрации по шкале E. Mercuri					
	0	1	2a	2b	3	4
Верхнее значение 95% ДИ	7	21	53	61	83	96
Медиана (Me)	6	19	47	58	80	93
Среднее (M)	6	21	47	56	79	93
Нижнее значение 95% ДИ	5	16	37	54	77	81
Количество измерений	38	48	50	40	30	29

Для поиска взаимосвязей между количественными величинами T2 MSME и D, T1, характеризующими степень жировой инфильтрации, проведен корреляционный анализ по каждой из стадий E. Mercuri (табл. 7).

При сопоставлении значений, полученных количественными методами по T2 MSME и D, T1-ВИ, рассчитанных для каждой из стадий жировой инфильтрации по E. Mercuri, выявлена корреляционная взаимосвязь слабой силы только между параметрами, соответствующими 2a стадии (рис. 4).

В связи с тем, что количественные характеристики жировой инфильтрации D, T1 и T2 MSME для большинства стадий жировой инфильтрации (по E. Mercuri) не имеют корреляционных взаимосвязей между собой, за исключением 2a стадии, был проведен анализ согласованности оценок по E. Mercuri, полученных на основании данных количественных методов (табл. 8). Корректировка оценок по стадиям жировой инфильтрации (E. Mercuri) на основе количественных методов D, T1 и T2 MSME производилась в соответствии с таблицами 2 и 7.

Согласованность между оценками жировой инфильтрации по стадиям E. Mercuri была максимальной силы для *m. tensor fasciae latae*, *m. vastus medialis*, *m. biceps femoris*, *m. semimembranosus* и *m. adductor magnus* ($ICC=0,9-1,0$), тогда как для остальных мышц согласованность была ниже и значительно вариабельней (табл. 9).

Сходные особенности были выявлены и для мышц голени (см. табл. 9).

ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях значительного фенотипического полиморфизма формирование представления о типичном МР-паттерне поражения мышц бедер и голени являются одним из важных аспектов повышения эффективности диагностики большинства ПКМД. В частности, своевременная диагностика, позволяющая избежать ряда ошибочных терапевтических действий, имеет существенное значение для сохранения как можно более продолжительного амбулаторного статуса пациентов [13].

Выявленные с помощью D, T1-ВИ и T2 MSME МР-паттерны распределения жировой инфильтрации среди мышц тазового пояса и нижних конечностей у пациентов с дисферлинопатиями были сходными при использовании обоих методов.

МР-паттерн ПКМДР2 характеризовался симметричным вовлечением задних групп мышц бедер и голени с отеком передних и медиальных групп мышц бедер. При этом минимальный

Таблица 7

Корреляционная взаимосвязь величин (T2 MSME, %) и D T1-ВИ у пациентов с ПКМДР2 в соответствии со стадиями по E. Mercuri

Стадия жировой инфильтрации по E. Mercuri	r^s	p
0	-0,23	0,11
1	0,06	0,67
2a	0,33	0,019
2б	0,13	0,4
3	-0,18	0,33
4	-0,001	0,92

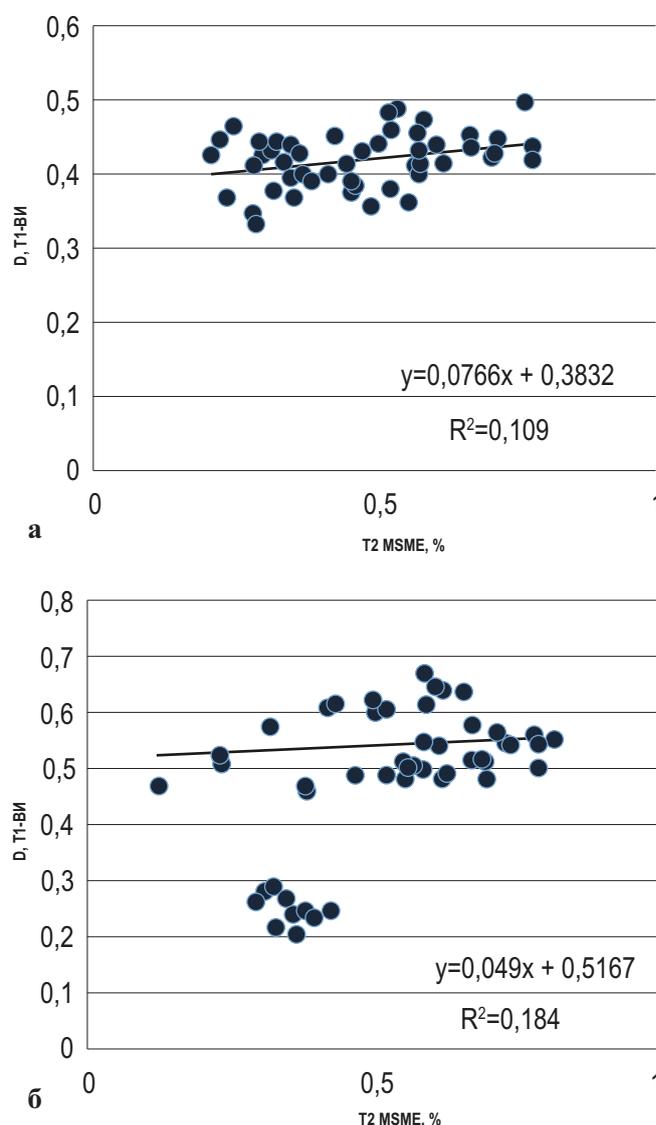


Рис. 4. Сопоставление количественных величин D, T1 и T2 MSME с расчетом уравнений линейной регрессии и определение величины аппроксимации (R^2): а — для стадии 2a; б — для стадии 2б по E. Mercuri

Таблица 8

Согласованность оценок жировой инфильтрации мышц бедер по стадиям E. Mercuri, полученных на основании величин D T1-ВИ и T2 MSME

Исследуемая мышца	ICC	95% доверительный интервал
<i>M. tensor fasciae latae</i>	1,0	(1,0; 1,0)
<i>M. vastus medialis</i>	0,95	(0,82; 0,98)
<i>M. biceps femoris caput breve</i>	0,91	(0,71; 0,97)
<i>M. semimembranosus</i>	0,91	(0,71; 0,97)
<i>M. adductor magnus</i>	0,91	(0,71; 0,97)
<i>M. vastus lateralis</i>	0,88	(0,36; 0,97)
<i>M. vastus intermedius</i>	0,86	(0,16; 0,97)
<i>M. biceps femoris caput longum</i>	0,85	(0,52; 0,96)
<i>M. adductor longus</i>	0,83	(0,34; 0,95)
<i>M. semitendinosus</i>	0,80	(0,04; 0,95)
<i>M. adductor brevis</i>	0,78	(0,36; 0,93)
<i>M. gluteus medius</i>	0,78	(0,36; 0,94)
<i>M. obturatorius internus</i>	0,78	(0,36; 0,94)
<i>M. obturatorius externus</i>	0,62	(-0,08; 0,91)
<i>M. gluteus maximus</i>	0,50	(-0,10; 0,85)
<i>M. rectus femoris</i>	0,49	(-0,06; 0,83)
<i>M. sartorius</i>	0,43	(-0,10; 0,80)
<i>M. gracilis</i>	0,22	(-0,14; 0,66)
<i>M. gluteus minimus</i>	0,08	(-0,56; 0,65)
Me ICC с 95% ДИ	0,80	(0,50; 0,86)

Примечания.

1. 95% ДИ для долей рассчитаны по методу Клоппера–Пирсона.
2. ICC — коэффициент внутриклассовой корреляции.

характер дистрофических изменений наблюдается в *m. gluteus maximus*, *caput breve m. bicipitis femoris*, *m. gracilis*, *m. sartorius*, *m. adductor brevis*, а среди мышц голени в *m. extensor digitorum longus*, *m. tibialis anterior et posterior*, *m. flexor digitorum longus* и *m. popliteus*, что соответствует ранее представленным данным [14–18].

Однако при сравнении методов D, T1-ВИ и T2 MSME с контрольной группой выявлены статистически значимо большие величины фракции жира во всех мышцах бедер и голени при оценке с помощью T2 MSME, тогда как относительные величины D, T1-ВИ статистически значимо не отличались от показателей контрольной группы в наименее пораженных мышцах у пациентов с дисферлинопатией (*m. gracilis*, *m. gluteus minimus*, *m. gluteus medius*, *m. biceps femoris brevis*). Несмотря на то что обе методики позволяют статистически значимо дискриминировать все полуко-

Таблица 9

Согласованность оценок жировой инфильтрации мышц голени по стадиям E. Mercuri, полученных на основании величин D, T1-ВИ и T2 MSME

Исследуемая мышца	ICC	95% доверительный интервал
<i>M. soleus</i>	1,0	(1,0; 1,0)
<i>M. peroneus longus</i>	0,96	(0,87; 0,99)
<i>M. extensor digitorum longus</i>	0,96	(0,85; 0,98)
<i>M. tibialis posterior</i>	0,90	(0,68; 0,97)
<i>M. flexor digitorum longus</i>	0,89	(0,65; 0,97)
<i>M. gastrocnemius (caput laterale)</i>	0,84	(0,38; 0,96)
<i>M. tibialis anterior</i>	0,84	(0,47; 0,95)
<i>M. flexor hallucis longus</i>	0,81	(0,39; 0,95)
<i>M. gastrocnemius (caput mediale)</i>	0,72	(0,23; 0,92)
<i>M. popliteus</i>	0,54	(-0,09; 0,25)
Me с 95% ДИ	0,86	(0,72; 0,93)

Примечания.

1. 95% ДИ для долей рассчитаны по методу Клоппера–Пирсона.
2. ICC — коэффициент внутриклассовой корреляции.

личественные стадии жировой инфильтрации по E. Mercuri [7], D, T1-ВИ имеют меньшую чувствительность к минимальным проявлениям замещения жировой тканью мышц.

В то же время было показано отсутствие корреляционных взаимосвязей между величинами D, T1-ВИ и выраженностью жировой инфильтрации в мышцах, соответствующих поздним стадиям по E. Mercuri (3–4 стадии). Корреляционных взаимосвязей высокой силы (0,7–0,9) и весьма высокой силы (больше 0,9) между величинами D, T1 и стадиями жировой инфильтрации по E. Mercuri выявлено статистически значимо меньше, чем при использовании T2 MSME для мышц бедер (критерий Пирса, $\chi^2=8,58$; $p=0,003$) и голени (критерий Пирса, $\chi^2=16,36$; $p=5,2 \times 10^{-5}$).

Таким образом, применение D, T1-ВИ для оценки выраженности жировой инфильтрации на поздних стадиях заболевания обладает меньшей эффективностью, чем T2 MSME. В соответствии с данными предшествующих исследований T2 MSME является оптимальным методом количественной оценки жировой инфильтрации мышц не только при ПКМДР2, но и при других мышечных дистрофиях [5, 19].

При сопоставлении значений, полученных количественными методами по T2 MSME и D, T1-ВИ, рассчитанных для каждой из стадий жировой инфильтрации по E. Mercuri, выявлена корреляционная взаимосвязь слабой силы только между

параметрами, соответствующими 2а стадии. Именно поэтому в отличие от показателей T2 MSME величины, полученные с помощью D, T1-ВИ, могут использоваться как косвенные количественные характеристики жировой инфильтрации, в большей степени применимые для корректировки оценивания стадий по E. Mercuri. Следует отметить, что в связи с отсутствием на сегодняшний день в большинстве медицинских центров специализированного программного обеспечения для расчета фракции жира в мышцах и определенных параметров для получения последовательностей T2 MSME методика D, T1-ВИ может являться альтернативой в рутинной практике врача-рентгенолога. Кроме того, данный метод отличается простотой и может быть выполнен за короткий промежуток времени.

Выявленные недостатки количественной методики оценки жировой инфильтрации по D, T1-ВИ, вероятно, обусловлены неконтролируемыми факторами (рН, температура, наличие белка, метаболитов и т.д.), а также неоднородностью магнитного поля, влияющими на показатель относительной интенсивности сигнала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение расчета величин относительной интенсивности сигнала D, T1-ВИ для количественной оценки жировой инфильтрации мышц уступает по эффективности T2 MSME в динамическом наблюдении за изменениями мышечно-дистрофического процесса на ранних и поздних стадиях ПКМДР2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бансал Д., Кэмпбелл К.П. Дисферлин и восстановление плазматической мембраны при мышечной дистрофии. Тенденции клеточной биологии. 2004; 14(4): 206–13.
2. Ван С. и др. Дефицит дисферлина повышает восприимчивость к кардиомиопатии, вызванной вирусом Коксаки. Клеточный микробиол. 2015; 17(10): 1423–30.
3. Диас-Манера Дж. и др. МРТ мышц у пациентов с дисферлинопатией: распознавание образов и последствия для клинических испытаний. 2018; 89(10): 1071–81.
4. Анджелини С. и др. Клиническое течение кальпаинопатии (LGMD2A) и дисферлинопатии (LGMD2B). Нейро Рез. 2010; 32(1): 41–6.
5. Карлье П.Г. и др. Роль количественной магнитно-резонансной томографии и спектроскопии скелетных мышц в оценке результатов клинических исследований. Журн. нервно-мышечные болезни. 2016; 3(1): 1–28.
6. Аззабу Н. и др. Подтверждение общего подхода к определению T2 мышечной воды при 3 Т в скелетных мышцах,

пропитанных жиром. Журн. магнитно-резонансная томография. 2015; 41(3): 645–53.

7. Ламминен А.Е. Магнитно-резонансная томография первичных заболеваний скелетных мышц: закономерности распространения и тяжесть поражения. Брит. журн. радиол. 1990; 63(756): 946–50.
8. Уиллис Т.А. и др. Количественная МРТ мышц как инструмент оценки для мониторинга прогрессирования заболевания при LGMD2I: многоцентровое продольное исследование. PLOS One. 2013; 8(8): e70993.
9. Burakiewicz J. et al. Quantifying fat replacement of muscle by quantitative MRI in muscular dystrophy. J Neurol. 2017; 264(10): 2053–67.
10. Рикотти В. и др. Оценка верхних конечностей при мышечной дистрофии Дюшенна. Количественное определение содержания жира и воды с помощью МРТ. Мышечная сила и функция определяют конечные точки для клинических испытаний. PLOS one. 2016; 11(9): e0162542.
11. Вокке Б.Х. и др. Сравнение методов МРТ, взвешенных по Диксону и T1, для оценки степени жировой инфильтрации у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна. Журн. магнитно-резонансная томография. 2013; 38(3): 619–24.
12. Юшкевич П.А. и др. Управляемая пользователем 3D активная сегментация контуров анатомических структур: значительно повышенная эффективность и надежность. Нейровизуализация. 2006; 31(3): 1116–28.
13. Умаханова З.Р. и др. Двадцатилетнее клиническое прогрессирование дисферлинопатии у пациентов из Дагестана. Передний нейрон. 2017; 8: 77.
14. Диас-Манера Дж. и др. МРТ мышц при мышечных дистрофиях. Acta Myol. 2015; 34(2–3): 95–108.
15. Кеслер К. и др. Картина вовлечения скелетных мышц при первичных дисферлинопатиях: исследование магнитно-резонансной томографии всего тела 3.0-Т. Acta Neurol Scand. 2009; 120(2): 111–8.
16. Страмар Р. и др. МРТ в оценке мышечной патологии: сравнение мышечных дистрофий пояса конечностей, миопатий гиалинового тела и миотонических дистрофий. Радиол Мед. 2010; 115(4): 585–99.
17. Бруммер Д. и др. Долгосрочное МРТ и клиническое наблюдение за симптомными и предсимптомными носителями мутаций гена дисферлина. Acta Myol. 2005; 24(1): 6–16.
18. Диас-Манера Дж. и др. МРТ мышц у пациентов с дисферлинопатией: распознавание образов и значение для клинических испытаний. Журн. нейрохирургическая психиатрия. 2018; 89(10): 1071–81.
19. Суслов В.М. Клинические и нейровизуализационные маркеры мышечной дистрофии Дюшенна. Дис. ... канд. мед. наук. 2019.

REFERENCE

1. Bansal D., Kempbell K.P. Disferlin i vosstanovleniye plazmaticheskoy membrany pri myshechnoy distrofii. [Disferlin and

- plasma membrane restoration in muscular dystrophy]. *Tendentsii kletchnoy biologii*. 2004; 14(4): 206–13. (in Russian)
2. Van S. i dr. Defitsit Disferlina povyshayet vospriimchivost' k kardiomiopatii, vyzvannoy virusom Koksaki. [Disferlin deficiency increases susceptibility to Coxsackie virus cardiomyopathy]. *Kletchnyy mikrobiol*. 2015; 17(10): 1423–30. (in Russian)
 3. Dias-Manera, Dzh. i dr. MRT myshts u patsiyentov s disferlinopatiyey: raspoznavaniye obrazov i posledstviya dlya klinicheskikh ispytaniy. [MRI of muscles in patients with dysferlinopathy: pattern recognition and implications for clinical trials]. 2018; 89(10): 1071–81. (in Russian)
 4. Andzhelini S. i dr. Klinicheskoye techeniye kal'painopatii (LGMD2A) i disferlinopatii (LGMD2B). [Angelini S. et al. Clinical course of calpainopathy (LGMD2A) and dysferlinopathy (LGMD2B)]. *Neyro Rez*. 2010; 32(1): 41–6. (in Russian)
 5. Carlier P.G. i dr. Rol' magnitno-rezonansnoy tomografii i spektroskopii skeletnykh myshts v otsenke rezul'tatov klinicheskikh issledovaniy. [Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy as an outcome measure of the clinical trials]. *J nervno-myshechnyye bolezni*. 2016; 3(1): 1–28. (in Russian)
 6. Azzabu N. i dr. Podtverzheniye obshchego podkhoda k opredeleniyu T2 myshechnoy vody pri 3 T v skeletnykh myshtsakh, propitannykh zhirom. [Confirmation of the general approach to the determination of T2 muscle water at 3 T in skeletal muscle impregnated with fat]. *J Magnitno-rezonansnaya tomografiya*. 2015; 41(3): 645–53. (in Russian)
 7. Lamminen A.Ye. Magnitno-rezonansnaya tomografiya pervichnykh zabozevaniy skeletnykh myshts: zakonomernosti rasprostraneniya i tyazhest' porazheniya. [Magnetic resonance imaging of primary skeletal muscle diseases: patterns of distribution and severity of the lesion]. *Br J Radiol*. 1990; 63(756): 946–50. (in Russian)
 8. Uillis T.A. i dr. Kolichestvennaya MRT myshts kak instrument otsenki dlya monitoringa progressirovaniya zabozevaniya pri LGMD2I: mnogotsentrovoye prodol'noye issledovaniye. [Quantitative muscle MRI as an assessment tool for monitoring disease progression in LGMD2I: a multicenter longitudinal study]. *PLOS One*. 2013; 8(8): e70993. (in Russian)
 9. Burakiewicz J. et al. Quantifying fat replacement of muscle by quantitative MRI in muscular dystrophy. *J Neyrol*. 2017; 264(10): 2053–67.
 10. Rikotti V. i dr. Otsenka verkhnikh konechnostey pri myshechnoy distrofii Dyushenna. Kolichestvennoye opredeleniye sodержaniya zhira i vody s pomoshch'yu MRT. Myshechnaya sila i funktsiya opredelyayut konechnyye tochki dlya klinicheskikh ispytaniy. [Assessment of the upper limbs in Duchenne muscular dystrophy. Quantification of fat and water content using MRI. Muscle strength and function define endpoints for clinical trials]. *PLOS one*. 2016; 11(9): e0162542. (in Russian)
 11. Vokke B.KH. i dr. Sravneniye metodov MRT, vzvshennykh po Diksonu i T1, dlya otsenki stepeni zhirovoy infil'tratsii u patsiyentov s myshechnoy distrofiyey Dyushenna. [Comparison of Dixon and T1 weighted MRI methods for assessing the degree of fatty infiltration in patients with Duchenne muscular dystrophy]. *J Magnitno-rezonansnaya tomografiya*. 2013; 38(3): 619–24. (in Russian)
 12. Yushkevich P.A. i dr. Upravlyayemaya pol'zovatelem 3D aktivnaya segmentatsiya konturov anatomicheskikh struktur: znachitel'no povyshennaya effektivnost' i nadezhnost'. [User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly increased efficiency and reliability]. *Neyrovizualizatsiya*. 2006; 31(3): 1116–28. (in Russian)
 13. Umakhanova Z.R. i dr. Dvadtsatiletneye klinicheskoye progressirovaniye disferlinopatii u patsiyentov iz Dagestana. [Twenty-year clinical progression of dysferlinopathy in patients from Dagestan]. *Peredniy neyron*. 2017; 8: 77. (in Russian)
 14. Dias-Manera Dzh. i dr. MRT myshts pri myshechnykh distrofiyakh. [MRI of muscles in muscular dystrophies]. *Acta Myol*. 2015; 34(2–3): 95–108. (in Russian)
 15. Kesper K. i dr. Kartina vovlecheniya skeletnykh myshts pri pervichnykh disferlinopatiyakh: issledovaniye magnitno-rezonansnoy tomografii vsego tela 3.0-T. [Patterns of skeletal muscle involvement in primary dysferlinopathies: a 3.0-T full-body magnetic resonance imaging study]. *Acta Neuro Scand*. 2009; 120(2): 111–8. (in Russian)
 16. Stramar R. i dr. MRT v otsenke myshechnoy patologii: sravneniye myshechnykh distrofiy poyasa konechnostey, miopatii gialinovogo tela i miotonicheskikh distrofiy. [MRI in the assessment of muscular pathology: comparison of muscular dystrophies of the limb girdle, hyaline body myopathies and myotonic dystrophies]. *Radiol Med*. 2010; 115(4): 585–99. (in Russian)
 17. Brummer D. i dr. Dolgosrochnoye MRT i klinicheskoye nablyudeniye za simptomnymi i predsipptomnymi nositelyami mutatsiy gena disferlina. [Long-term MRI and clinical follow-up of symptomatic and pre-symptomatic carriers of dysferlin mutations]. *Acta Myol*. 2005; 24(1): 6–16. (in Russian)
 18. Dias-Manera Dzh. i dr. MRT myshts u patsiyentov s disferlinopatiyey: raspoznavaniye obrazov i znacheneye dlya klinicheskikh ispytaniy. [MRI of muscles in patients with dysferlinopathy: pattern recognition and implications for clinical trials]. *J Neyrokhirurgicheskaya psikiatriya*. 2018; 89(10): 1071–81. (in Russian)
 19. Suslov V.M. Klinicheskiye i neyrovizualyatsionnyye markory myshechnoy distrofii Dyushenna. [Clinical and neuroimaging markers of Duchenne muscular dystrophy]. *Dis. ... kand. med. nauk*. 2019. (in Russian).