

Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н., Ключников С.А.,
Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Функциональная магнитно-резонансная томография покоя у асимптомных носителей мутации болезни Гентингтона: клиничко-нейровизуализационные сопоставления

Введение. Болезнь Гентингтона (БГ) относится к группе наследственных нейродегенеративных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования. В основе развития БГ лежит экспансия тринуклеотидных повторов CAG в первом экзоне гена HTT, кодирующего белок гентингтин. С клинической точки зрения БГ характеризуется своеобразной «триадой», включающей в себя двигательные, когнитивные и психические нарушения. Необходимо отметить, что БГ характеризуется наличием в клинической картине периода асимптомного носительства мутации. Это создает предпосылки для всестороннего изучения особенностей естественного течения нейродегенеративного процесса в совокупности с развитием клинических проявлений и разработки принципиально новых подходов к терапии заболевания (РНК-интерференция, антисмысловые олигонуклеотиды и пр.). Разнообразие экспериментальных методов терапии БГ обуславливает потребность в активном поиске биомаркеров заболевания и его прогрессирования с целью мониторинга эффективности применяемого лечения. В этом контексте интерес представляет использование функциональной магнитно-резонансной томографии покоя (фМРТп), позволяющей судить о метаболических потребностях различных отделов головного мозга и косвенно получить представление о нейрональной активности на основании генерируемых карт, так называемых сетей покоя. Одной из наиболее стабильно регистрируемых сетей покоя является сеть пассивного режима работы головного мозга (СПРРГМ).

Цель исследования: определить характер активации СПРРГМ у асимптомных носителей мутации БГ (АНМ) в сравнении со здоровыми добровольцами (группа контроля) и выявить возможные взаимосвязи между изменением в активации СПРРГМ и клиническими данными.

Материалы и методы.

Общая характеристика групп исследования

	Контрольная группа	Асимптомные носители мутации БГ
Количество	15	13
Пол: М/Ж	8/7	6/7
Возраст	39,73 (15,30)	31,92 (11,79)
HADS-SIS, депрессия	н/п	2,62 (2,26)
HADS-SIS, тревога	н/п	2 (1; 4)
HADS-SIS, раздражительность	н/п	1 (1; 5)
UHDRS, двигательный балл	н/п	1 [0;2]
SDMT	н/п	46,15 (11,24)
Беглость речи (категория)	н/п	25,62 (5,19)
Число CAG-повторов	н/п	43,69 (3,43)
БОЗ	н/п	230,50 (68,18)
Лет до начала заболевания	н/п	14,58 (12,46; 18,33)

Примечания:

М (SD) – среднее значение (стандартное отклонение);

Me (25; 75) – медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль);

Mo [min; max] – мода [минимальное значение; максимальное значение];

н/п – не применимо.

Если медиана и процентиля не давали достаточного представления о разбросе значений, нами указывалась мода с минимальным и максимальным значением.

Нами было обследовано 13 АНМ и 15 здоровых добровольцев (группа контроля). Асимптомное носительство констатировалось на основании традиционных критериев: наличие мутации БГ в сочетании со счетом по шкале UHDRS-Motor 5 баллов и менее. Для АНМ нами был рассчитан балл отягощенности заболеванием (БОЗ), характеризующий экспозицию носителя мутации БГ по отношению к мутантному гентингтину и ориентировочный возраст начала двигательных проявлений заболевания по формуле Langbehn с соавт. Комплекс клинического обследования АНМ включал в себя обследование по шкалам UHDRS-Motor (оценка двигательной функции) и HADS-SIS (госпитальная шкала тревоги и депрессии в комбинации со шкалой Снейта по оценке раздражительности), проведение теста SDMT (сопоставление символов и цифр) и теста на беглость речи в рамках одной категории (животные). Демографические данные и результаты клинического обследования АНМ приведены в таблице. Всем субъектам проводилось фМРТ-исследование на аппарате Magnetom Avanto (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла. Пациентам давалась инструкция

максимально расслабиться, лежать спокойно в наушниках с закрытыми глазами и не думать ни о чем конкретном. После получения фМРТ-данных и первичной их проверки на наличие грубых артефактов нами был проведен ряд преобразований с целью подготовки полученных данных к дальнейшему анализу при помощи программного продукта SPM8 (<http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) на базе Matlab R2012b (8.0.0.783). Следующим этапом было выделение независимых компонент и отбор среди них компоненты, соответствующей СПРРГМ с использованием программного набора инструментов GIFT v1.3i (Group ICA for fMRI Toolbox). После этого нами проводилось сравнение паттерна активации в пределах СПРРГМ между обследуемыми группами субъектов с использованием двухвыборочного t-теста. Методом множественной регрессии мы пытались определить возможную зависимость между характером активации различных отделов СПРРГМ и полученными нами клиническими данными. Две последние процедуры мы проводили с использованием SPM8. При сравнении между собой характера активации в пределах СПРРГМ между группами АНМ и здоровых добровольцев пол и возраст обследованных субъектов вводились как коварианты с целью исключения случайного влияния этих признаков на результаты сравнения.

Результаты и обсуждение. По результатам двухвыборочного t-теста в группе АНМ по сравнению с группой контроля отмечалось повышение активации в области правого предклинья ($p=0,037$) и покрышечной части правой нижней лобной извилины ($p=0,016$). Можно предположить, что это явление отражает процессы нейропластичности с целью компенсации начинающихся нейропсихических расстройств у АНМ. Считается, что предклинье отвечает за процессы, связанные с обработкой зрительно-пространственных образов, эпизодическую память, а также участвует в процессах субъективной самоидентификации и самосознания (self-awareness). Очевидно, на доклинической стадии имеет место повышение функциональной нагрузки на недоминантное полушарие большого мозга (все обследованные субъекты были правшами) с компенсаторной целью. Более того, нижняя лобная извилина традиционно не причисляется к СПРРГМ. Таким образом, согласно полученным нами данным, СПРРГМ рекрутирует дополнительные участки коры, предположительно, с целью поддержания компенсации страдающих функций.

В группе АНМ нами было выявлено, что величина CAG-экспансии имеет прямую связь с активацией в области правого островка и обратную – с активацией в правой надкраевой извилине, что может являться признаком начинающихся расстройств в интеграции различной сенсорной информации.

Выраженность депрессивных явлений и раздражительности в группе АНМ имела обратную зависимость от активации в области структур, входящих в состав лимбической системы (правая поясная извилина, левая парагиппокампальная извилина) и иных структур, участвующих в регуляции эмоционально-

психического фона (правое предклинье, медиальные отделы верхних лобных извилин). Интересно также, что в группе АНМ имела место прямая зависимость между расчетным количеством лет до предполагаемого дебюта заболевания и активацией в области левой верхней лобной извилины, участвующей в планировании сложных координированных двигательных актов.

Заключение. Выявленные различия в характере активации СПРРГМ у АНМ в сравнении со здоровыми добровольцами и ряд взаимосвязей между изменением в активации СПРРГМ и некоторыми клиническими показателями могут являться потенциальными биомаркерами БГ, что требует их дальнейшего изучения.