



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.3.039>
УДК 616.74-009-056.7:575.224.29



Рушкевич Ю.Н.¹, Мальгина Е.В.¹✉, Антоненко Д.А.¹, Гусина А.А.², Лихачев С.А.¹

¹ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Нейровизуализационные особенности при болезнях экспансии с мышечной слабостью

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Рушкевич Ю.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи; Лихачев С.А., Гусина А.А. – разработка концепции и дизайна исследования; Мальгина Е.В., Антоненко Д.А. – сбор и анализ клинических данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Подана: 15.06.2024

Принята: 02.09.2024

Контакты: malgina1908@gmail.com

Резюме

Введение. Болезни экспансии с мышечной слабостью являются гетерогенными мультисистемными заболеваниями, клиническая картина которых представлена мышечными и внемышечными проявлениями, что затрудняет их диагностику и постановку диагноза, значимо влияя на состояние здоровья и качество жизни пациента.

Цель. Выявить особенности нейровизуализационных характеристик вещества головного мозга у пациентов с болезнями экспансии с мышечной слабостью.

Материалы и методы. В основной группе было 24 пациента, медиана возраста составила 50,0 [39,5; 59,5] года. Группу контроля составили 25 добровольцев, медиана возраста – 49,0 [36,0; 57,0] года. Различия между основной и контрольной группами по полу (χ^2 , $p=,0505$), по возрасту (U , $p=0,63$) статистически не значимы. Исследования производились на магнитно-резонансном томографе Discovery MR750w 3.0T, General Electric (USA), с напряженностью магнитного поля 3 Тесла.

Результаты. Очаги повышения интенсивности сигнала на T2-WI были обнаружены у 53,8% пациентов, в то время как в контрольной группе наличие очагов не подтверждено ни у одного пациента. Гиперинтенсивность белого вещества определена у 24% пациентов основной группы (у всех была диагностирована и подтверждена молекулярно-генетическим исследованием дистрофическая миотония 1-го типа). Выявлено достоверное снижение ФА на уровне заднего бедра внутренней капсулы справа и слева, височной доли справа и слева, теменной доли справа и слева и затылочных долей справа и слева у пациентов основной группы по сравнению с группой контроля. В нашем исследовании атрофические изменения вещества головного мозга наблюдались у каждого второго пациента основной группы, наблюдалось это и у 1 пациента контрольной группы.

Заключение. В исследовании мы выявили особенности нейровизуализационных характеристик вещества головного мозга у пациентов с первичным поражением мышц и болезнью двигательного нейрона, обусловленными динамическими мутациями.

Ключевые слова: наследственные нервно-мышечные заболевания, болезни экспансии, динамические мутации, магнитно-резонансная томография, DMPK, CNBP, C9orf72, AR

Yulia N. Rushkevich¹, Ekaterina V. Malgina¹✉, Dmitriy A. Antonenko¹, Asya A. Gusina², Sergey A. Likhachev¹

¹ Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Neuroimaging Features in Expansion Diseases with Muscle Weakness

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yulia N. Rushkevich – study concept and design, text editing; Sergey A. Likhachev, Asya A. Gusina – study concept and design; Ekaterina V. Malgina, Dmitriy A. Antonenko – clinical data collection and analysis, review of publications on the topic of the article, text writing.

Submitted: 15.06.2024

Accepted: 02.09.2024

Contacts: malgina1908@gmail.com

Abstract

Introduction. Expansion diseases with muscle weakness are heterogeneous multisystem diseases, the clinical picture of which is represented by muscular and extramuscular manifestations, which complicates their diagnostic and diagnosing, significantly affecting patient's health and quality of life.

Purpose. To identify features of neuroimaging characteristics of the brain substance in patients with expansion diseases with muscle weakness.

Materials and methods. The main group included 24 patients, the median age was 50.0 [39.5; 59.5] years. The control group consisted of 25 volunteers, the median age was 49.0 [36.0; 57.0] years. The differences between the main and control groups by gender (χ^2 , $p=0.0505$) and by age (U , $p=0.63$) are statistically insignificant. The studies were performed on a Discovery MR750w 3.0T magnetic resonance imaging scanner, General Electric (USA), with a magnetic field strength of 3 Tesla.

Results. Foci of increased signal intensity on T2-WI were detected in 53.8%, while in the control group the presence of foci was not confirmed in any patient. White matter hyperintensity was determined in 24% of patients in the main group (all were diagnosed and confirmed by molecular genetic testing DM of type 1). A significant decrease in FA was revealed at the level of the posterior thigh of the internal capsule on the right and left, the temporal lobe on the right and left, the parietal lobe on the right and left, and the occipital lobes on the right and left in patients of the main group compared to the control group. In our study, atrophic changes in the brain matter were observed in every second patient in the main group and in one patient in the control group.



Conclusion. In our study, we identified features of neuroimaging characteristics of brain matter in patients with primary muscle damage and motor neuron disease caused by dynamic mutations.

Keywords: hereditary neuromuscular diseases, expansion diseases, dynamic mutations, magnetic resonance imaging, DMPK, CNBP, C9orf72, AR

■ ВВЕДЕНИЕ

Экспансия нуклеотидных повторов (nucleotide repeat expansion) – группа ДНК-мутаций, которые были открыты лишь в конце прошлого века. Эти мутации обладают способностью накапливать короткие tandemные повторы (short tandem repeats), также известные как микросателлиты (microsatellites). Их число увеличивается в процессах репарации и репликации, что является следствием их нестабильности. Вследствие этого они характеризуются, во-первых, своей динамичностью, в результате чего размеры коротких tandemных повторов в поколениях могут сильно варьироваться, изменяя вместе с этим и проявляемый фенотип. Во-вторых, эти мутации могут приводить к увеличению нестабильности участков генома и, как следствие, к различным заболеваниям [1].

Незначительные колебания длины этих структур играют регуляторную роль и контролируют такие процессы, как индуцирование или ингибирование метилирования ДНК, транскрипции и альтернативного сплайсинга. Но именно эта их особенность играет свою роль в развитии патологий при нарушении структуры коротких повторов [2].

На данный момент известно более 50 болезней, обусловленных экспансией нуклеотидных повторов. Болезни, связанные с экспансией тринуклеотидных или триплетных повторов, были открыты первыми и встречаются чаще остальных – тетра-, пента- и гексануклеотидных последовательностей, открытых относительно недавно. Нарушения, вызванные экспансией нуклеотидных повторов, поражают в первую очередь нервную систему и приводят, как правило, к дегенерации нервных клеток. Это происходит вследствие потери функций белков, увеличения концентрации токсичных белков и РНК в гиало- и нуклеоплазме [2–6].

Патогенез заболеваний, обусловленных динамическими мутациями, во многом общий и обусловлен токсичными свойствами пре-мРНК, транскрибируемой с мутантного аллеля. Эти токсические РНК могут нарушать стабильность, сплайсинг и трансляцию РНК других генов, в связи с чем в патологический процесс вовлекаются не только нервная система и мышцы, но и другие органы, в том числе головной мозг, сердце, эндокринные железы, органы зрения и слуха. Развиваются нарушения сердечной проводимости, нарушения дыхания, когнитивные расстройства, сахарный диабет, эректильная дисфункция и т. д. Вышеприведенные нарушения разнообразны и нередко плохо и поздно диагностируются, что обуславливает актуальность изучения и раннего выявления внемышечных проявлений.

К болезням экспансии с мышечной слабостью относят: дистрофическую миотомию (ДМ) 1-го и 2-го типов, бульбоспинальную атрофию Кеннеди, окулофарингеальную мышечную дистрофию, боковой амиотрофический склероз (БАС), обусловленный мутацией в гене C9orf72.

Изменения на МРТ головного мозга у пациентов с динамическими мутациями включают широкий спектр аномалий: появление гиперинтенсивных очагов в белом веществе больших полушарий, развитие генерализованной церебральной атрофии. При ДМ 1-го типа описаны изменения МР-сигнала от белого вещества головного мозга в виде субкортикальных и, в меньшей степени, перивентрикулярных очагов гиперинтенсивного сигнала в режимах T2 и FLAIR с локализацией преимущественно в лобной, височной и теменной долях. Развитие гиперинтенсивности белого вещества в области переднего отдела височной доли является относительно специфическим признаком ДМ 1-го типа и встречается у 1/3 пациентов [7].

Атрофия головного мозга – это хронический прогрессирующий гетерогенный процесс, характеризующийся гибелью нейронов, уменьшением объема и плотности структур головного мозга. Наиболее распространенными МРТ-признаками атрофии головного мозга являются расширение субарахноидальных борозд и щелей, снижение плотности мозговой ткани, дистрофия белого вещества, уменьшение долей мозга в размерах, пропорциональное расширение внутренних и наружных ликворных церебральных пространств.

При ДМ 1-го типа помимо гиперинтенсивных очагов в белом веществе отмечают генерализованную церебральную атрофию от умеренной до тяжелой степени, расширение периваскулярных пространств Вирхова – Робина, дилатация желудочков головного мозга и лобный гиперостоз [8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности нейровизуализационных характеристик вещества головного мозга у пациентов с болезнями экспансии с мышечной слабостью.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились пациенты с болезнями экспансии с мышечной слабостью, которые составили основную группу и находились на стационарном лечении в неврологических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии или обращались за консультационной помощью в консультативно-поликлиническое отделение. Исследование являлось открытым, проспективным, клиническим, сравнительным, контролируемым. В основной группе было 24 пациента – 7 (29,2%) мужчин и 17 (70,8%) женщин, медиана возраста составила 50,0 [39,5; 59,5] года. Среди пациентов основной группы 12 (50%) человек имели диагноз ДМ 1-го типа, 4 (16,7%) – ДМ 2-го типа, 5 человек (20,8%) – БАС (мутация в гене C9orf72), у 3 человек (12,5%) – бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди. Группу контроля составили 25 добровольцев – 8 (32%) мужчин, 17 (68%) женщин. Медиана возраста – 49,0 [36,0; 57,0] года. Различия между основной и контрольной группами по полу (χ^2 , $p=0,0505$), по возрасту (U , $p=0,63$) статистически не значимы.

Нейровизуализационное обследование проводилось с использованием МРТ головного мозга. Исследования производились на магнитно-резонансном томографе Discovery MR750w 3.0T, General Electric (USA), с напряженностью магнитного поля 3 Тесла. Применялись T2-взвешенная импульсная последовательность (T2-WI) в различных плоскостях, FLAIR, SWAN, DWI, протонная спектроскопия, диффузионно-тензорная визуализация с определением коэффициента фракционной анизотропии (КФА). Использовались изотропные T1-последовательности, обеспечивающие



контрастность между белым и серым веществом головного мозга. Оценивалась степень изменения МР-сигнала на T2-WI и FLAIR-изображениях в различных анатомических зонах. Степень изменения гиперинтенсивности сигнала оценивалась как легкая, умеренная или выраженная. Оценка фракционной анизотропии проводилась с использованием стандартных DTI-последовательностей.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10, результаты представляли в виде Me [LQ; UQ], использован критерий хи-квадрат, сравнительный анализ проводился с применением критерия Манна – Уитни.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе МРТ-данных пациентов основной и контрольной групп были выявлены значимые различия в изменении интенсивности сигнала в разных анатомических зонах головного мозга. Очаги повышения интенсивности сигнала на T2-WI были обнаружены у большинства пациентов основной группы – 14 (53,8%), в то время как в контрольной группе наличие очагов не подтверждено ни у одного пациента (χ^2 , $p=0,0001$) (рис. 1).

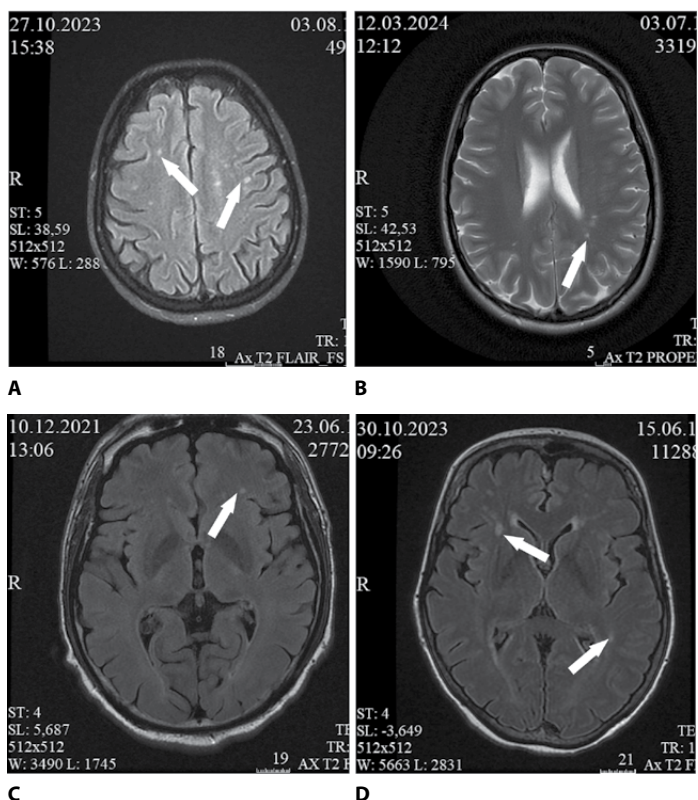


Рис. 1. Очаги повышения интенсивности сигнала на T2-WI в режиме FLAIR:

A, B, D – гиперинтенсивные очаги в белом веществе обоих полушарий головного мозга;

C – гиперинтенсивные очаги преимущественно в лобных долях

Fig. 1. Foci of increased signal intensity on T2-WI in FLAIR: A, B, D – hyperintensity foci in the white matter of both hemispheres of the brain; C – hyperintensity foci mainly in the frontal lobes

При анализе локализации гиперинтенсивных очагов установлено, что все очаги располагались субкортикально в больших полушариях с тенденцией к преобладанию в лобной, лобно-теменной долях, их размеры в среднем варьировали от 2 до 6 мм. У 57,1% (8) пациентов выявлены множественные очаги.

Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) умеренной и выраженной степени в режиме T2-WI и FLAIR определена у 6 (24%) пациентов основной группы, из них у всех была диагностирована и подтверждена молекулярно-генетическим исследованием ДМ 1-го типа (рис. 2).

ГИБВ определялась в разных зонах мозга, но чаще височных долей (3 пациента), теменно-затылочной области (2 пациента) и лобных долей (1 пациент), что связано с вовлечением данных областей в патологический нейродегенеративный процесс.

Анализ коэффициента фракционной анизотропии у пациентов с первичным поражением мышц и болезнью двигательного нейрона, обусловленными динамическими мутациями, также выявил различия в основной и контрольной группах.

Диффузионно-тензорная визуализация (DTI), или МР-трактография, – методика, позволяющая оценить диффузию молекул воды вдоль миелиновой оболочки

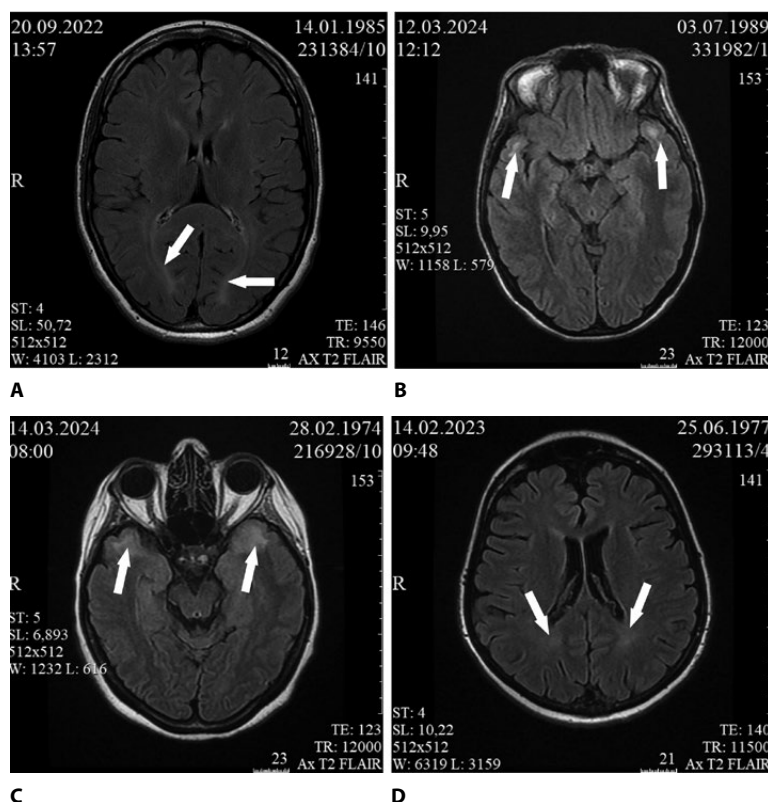


Рис. 2. Повышение интенсивности сигнала в режиме T2-WI FLAIR: A, D – гиперинтенсивность белого вещества в теменно-затылочных областях; B, C – протяженные зоны гиперинтенсивности белого вещества в височных долях

Fig. 2. Increased signal intensity in T2-WI FLAIR: A, D – hyperintensity of white matter in the parietal-occipital regions; B, C – extended zones of hyperintensity of white matter in the temporal lobes

нервных волокон и получить информацию о связях между различными отделами головного мозга и целостности проводящих путей (нервных трактов, пучков нервных волокон). Важное преимущество данной методики – измерение показателей фракционной анизотропии (ФА), позволяющих количественно оценить изменения в веществе головного мозга.

В нашем исследовании мы провели анализ показателей ФА анатомических структур головного мозга. В основной группе 16 пациентов – 4 (25%) мужчин и 12 (75%) женщин, медиана возраста составила 49,5 [37,0; 55,0] года. Среди пациентов основной группы 9 (56,2%) человек имеют диагноз ДМ 1-го типа, 3 (18,7%) – ДМ 2-го типа, 2 человека (12,5%) – БАС (мутация в гене C9orf72), у 2 человек (12,5%) – бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди. Группу контроля составили 25 добровольцев – 8 (32%) мужчин, 17 (68%) женщин. Медиана возраста – 49,0 [36,0; 57,0] года. Различия между основной и контрольной группами по полу (χ^2 , $p=0,063$), по возрасту (U , $p=0,92$) статистически не значимы.

Показатели ФА у пациентов основной и контрольной групп на разных уровнях, Me [LQ; UQ]
FA indicators in patients of both main and control groups at different levels, Me [LQ; UQ]

Параметры	ДМ, n=16	Контроль, n=25	U, p
Заднее бедро внутренней капсулы справа	0,65 [0,60; 0,67]	0,69 [0,65; 0,70]	0,013414
Заднее бедро внутренней капсулы слева	0,63 [0,62; 0,66]	0,67 [0,65; 0,68]	0,009493
Правая лобная доля	0,36 [0,33; 0,39]	0,37 [0,34; 0,40]	0,649525
Левая лобная доля	0,37 [0,34; 0,41]	0,39 [0,36; 0,41]	0,303459
Правая височная доля	0,35 [0,29; 0,44]	0,48 [0,42; 0,52]	0,000263
Левая височная доля	0,36 [0,26; 0,41]	0,52 [0,45; 0,55]	0,000007
Правая затылочная доля	0,42 [0,38; 0,47]	0,51 [0,47; 0,56]	0,003575
Левая затылочная доля	0,40 [0,38; 0,47]	0,55 [0,47; 0,58]	0,000054
Правая теменная доля	0,38 [0,32; 0,42]	0,42 [0,40; 0,44]	0,012223
Левая теменная доля	0,37 [0,33; 0,42]	0,44 [0,38; 0,49]	0,006216

Примечание: p – статистически значимые различия при попарном сравнении групп (с поправкой Бонферрони p крит. = 0,05 / 3 = 0,017).

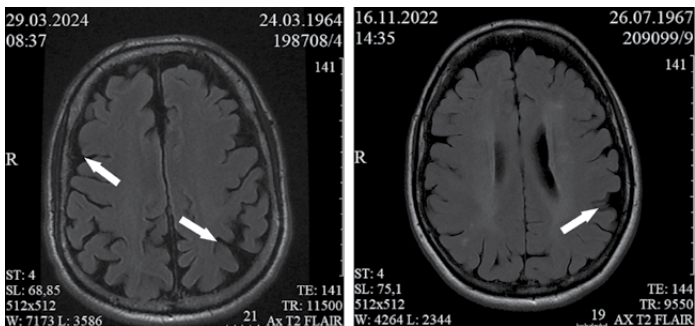


Рис. 3. Атрофические изменения вещества головного мозга в режиме T2-WI FLAIR
Fig. 3. Atrophic changes in the brain tissue in T2-WI FLAIR

Показатели ФА у пациентов основной и контрольной групп на разных уровнях приведены в таблице.

Выявлено достоверное снижение ФА на уровне заднего бедра внутренней капсулы справа ($U=0$, $p<0,013$) и слева ($U=0$, $p<0,009$), височной доли справа ($U=0$, $p<0,0002$) и слева ($U=0$, $p<0,000007$), теменной доли справа ($U=0$, $p<0,01$) и слева ($U=0$, $p<0,006$) и затылочных долей справа ($U=0$, $p<0,003$) и слева ($U=0$, $p<0,00005$) у пациентов основной группы по сравнению с группой контроля.

В нашем исследовании атрофические изменения вещества головного мозга наблюдались у каждого второго (12 пациентов, 50%) пациента основной группы, наблюдались и у 1 пациента (4%) контрольной группы (χ^2 , $p=0,004$) (рис. 3).

Легкое расширение боковых желудочков, кортикальных борозд полушарий мозга наблюдалось у 7 (58,3%) пациентов (χ^2 , $p=0,001$), умеренное – у 5 (41,7%) (χ^2 , $p=0,001$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспансии нуклеотидных повторов относят к динамическим мутациям – повторяющийся участок весьма нестабилен и изменение числа повторов (увеличение или уменьшение) может происходить достаточно часто. В норме даже у здоровых людей имеется некоторое количество коротких tandemных повторов, которые составляют примерно 3% всего генома, но с увеличением их числа может проявляться фенотип болезни.

Также при развитии болезней, вызванных экспансией нуклеотидных последовательностей, имеет место явление антиципации, характеризующееся более ранним развитием патологии у детей по сравнению с родителями. Это явление также связано с увеличением числа повторов нуклеотидов по сравнению с таковым у родителей.

ДМ – это аутосомно-доминантное наследственное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующим и мультисистемным поражением. Группа ДМ характеризуется дистрофическими изменениями скелетных мышц и широким спектром внемышечных нарушений, чаще всего в виде сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, включает в себя ДМ 1-го типа и ДМ 2-го типа [2]. Суммарная распространенность ДМ 1-го типа и ДМ 2-го типа в среднем составляет 1:10 000 [7, 8]. Встречаемость ДМ 1-го типа – 3–5 случаев на 100 тыс. населения [2]. ДМ имеет разную частоту представленности в разных популяциях с наибольшей частотой в северной Швеции, Квебеке (Канада) и Басконии (Испания). Средняя частота встречаемости составляет 1:8000 человек [3]. ДМ 1-го типа обусловлена увеличением числа триплетов CTG в 3'-нетранслируемой области гена DMPK на хромосоме 19, а ДМ 2-го типа – возрастанием количества повторов CCTG в интроне 1 гена CNBP (ZNF9) на хромосоме 3.

ДМ относится к полисистемным заболеваниям с выраженным клиническим полиморфизмом, дебютом от рождения до глубокой старости, неуклонно медленным прогрессированием и неблагоприятным исходом. Клинические проявления ДМ включают мышечные и внемышечные проявления. У большинства пациентов имеется сочетание миотонического синдрома, сердечно-сосудистой и эндокринной патологий [13].

Патогенез обеих форм ДМ во многом общий и обусловлен токсичными свойствами пре-мРНК, транскрибируемой с мутантного аллеля [14]. Эта РНК образует комплексы с двумя РНК-связывающими белками: MBNL1 и CUGBP1. При этом активность MBNL1 снижается, а активность CUGBP1, напротив, увеличивается. Последующие



эффекты включают нарушение регуляции альтернативного сплайсинга, трансляции и стабильности мРНК таких генов, как CLCN1 (хлорный канал, развитие миотонии), INSR (рецептор инсулина, инсулинорезистентность), TNNT2 и TNNT3 (тропонин Т сердечной мышцы и тропонин Т скелетных мышц, кардиомиопатия), TNNC1 (тропонин С, кардиомиопатия), RYR1 (рианодиновый рецептор, миопатия), SERCA1 (кальциевая АТФаза сарко-/эндоплазматического ретикулула), Nkx2.5, GJA1, GJA5 (гомеобоксный белок Nkx-2.5, коннексин-43, коннексин-40, нарушения проводимости), CACNA1S (кальциевый канал, мышечная слабость), BIN1 (Мус box-зависимый интегрирующий белок 1, мышечная слабость), MYH14 (миозин-14, нейросенсорная тугоухость), что сопровождается развитием полисистемного поражения и соответствующих симптомов заболевания [14–19].

При ДМ 1-го типа и ДМ 2-го типа найдены качественно сходные изменения, более выраженные при ДМ 1-го типа: нарушения невербальной кратковременной памяти, уменьшение общего объема серого вещества за счет лобных и теменных долей, уменьшение объема гиппокампа, снижение метаболизма в лобно-височных отделах, более чем у половины – поражение белого вещества. М. Minnerop и соавт. [9] обнаружили у пациентов с ДМ 2-го типа уменьшение количества белого и серого вещества вдоль средней линии мозга (белого вещества – в основном в мозолистом теле, серого – в стволе, прилежащих таламических и субталамических областях). Данные изменения головного мозга связаны с когнитивными и двигательными нарушениями [10, 11], которые влияют на качество жизни пациентов [12].

Бульбоспинальная атрофия Кеннеди (БК) – редкое медленно прогрессирующее мультисистемное заболевание с преимущественным поражением периферической нервной системы [20]. Заболевание обусловлено экспансией CAG-тринуклеотидных повторов в первом экзоне гена AR и имеет X-сцепленный рецессивный тип наследования [5]. Частота заболевания в среднем составляет 1 на 40 тыс. населения, или 2,5 на 100 тыс. мужчин [21].

Средний возраст начала заболевания – $44,8 \pm 10,1$ года, период выживаемости – $27,3 \pm 2,3$ года, средний возраст смертности – $71,3 \pm 4,7$ года [2]. Реже описывают случаи начала болезни как в более раннем возрасте, так и после 70 лет [3, 4].

Белок AR представляет собой рецептор стероидных гормонов. У пациентов с БК белок AR имеет аномально длинный полиглутаминовый участок (CAG-повторы кодируют аминокислоту глутамин), который изменяет и дестабилизирует конформацию белка, снижает функциональную способность рецептора, а также приводит к мутации типа «приобретение функции».

Считается, что БК может наблюдаться только у мужчин, хотя были описаны случаи, когда гетеро- или гомозиготная экспансия CAG-повторов в гене AR приводила к появлению легкой симптоматики этого заболевания у женщин.

Клинические проявления представлены в виде слабости в дистальных и проксимальных мышцах, судорог, частых падений и нарушений походки. Также наблюдаются атрофия мышц проксимальных и дистальных отделов, контрактура суставов, нарушение глотания и речи, развитие аспирационной пневмонии и дыхательная недостаточность на фоне слабости дыхательной мускулатуры, ГЭРБ, запоры, снижение чувствительности к андрогенам: гинекомастия, атрофия яичек, олиго-/азооспермия.

На МРТ головного мозга выявляется региональная атрофия в лобных областях серого и белого вещества (включая субкортикальные области), а также дорсальной части ствола головного мозга.

БАС – нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется поражением моторной коры, кортикоспинальных и кортиконуклеарных путей и периферических мотонейронов ствола и спинного мозга, неуклонно прогрессирующим течением, развитием слабости мышц и дыхательной недостаточности, что приводит к тяжелой инвалидизации и смерти пациентов. Клинические проявления заболевания гетерогенны. Типичным для БАС считают сочетание симптомов вовлечения как верхнего, так и нижнего мотонейронов [8].

Экспансия гексануклеотидных повторов GGGGCC в интроне 1 гена C9orf72 считается самым частым повреждением в европейской и североамериканской популяциях: она выявляется при семейной форме БАС в среднем в 40% случаев, при спорадической – в 7–11% случаев. Мутации в гене C9orf72 являются наиболее распространенной известной генетической причиной развития не только бокового амиотрофического склероза, но и лобно-височной деменции в Европе и Северной Америке. Экспрессия C9orf72 была обнаружена в головном мозге, спинном мозге, миелоидных клетках и в некоторых других тканях. Считается, что C9orf72 участвует в регуляции аутофагии, везикулярного транспорта и воспаления.

Патогенез симптомов поражения ЦНС при болезнях экспансии остается до конца не ясен. В одном исследовании этиопатогенеза изменений вещества головного мозга при ДМ 1-го типа было выявлено сложное взаимодействие между повреждением РНК, нарушением сплайсинга и тауопатией [22].

Мутировавшие транскрипты гена DMPK накапливаются в ядерных включениях РНК и изменяют альтернативный сплайсинг различных транскриптов, включая те, которые кодируют тау-протеин. Этот белок экспрессируется в нейронах и глии и участвует в сборке и стабилизации микротрубочек, а также в регуляции внутриклеточного транспорта. При ДМ 1-го типа изменения в альтернативном сплайсинге могут привести к дисфункции тау-протеина с изменением организации микротрубочек и аксонального транспорта. Следствием этого может быть разрушение цитоскелета, нарушение структуры и функции нейронов, образование нейрофибриллярных клубков и, следовательно, начало и прогрессирование нейродегенерации. Учитывая, что целостность цитоскелета также важна для функционирования и выживания олигодендроцитов и миелиновых оболочек, неправильный сплайсинг тау-протеина может быть объединяющим патомеханизмом, лежащим в основе атрофии мозга и аномалий белого вещества при ДМ 1-го типа [22].

Однако исследование Di Costanzo et al. в 2008 году позволило предположить, что в патогенезе ДМ 1-го типа могут быть задействованы и другие генетические или экологические факторы. Были обнаружены потеря миелина и аксонов, расширенные периваскулярные пространства, фибриллярный глиоз, отсутствие клеточных инфильтратов или типичных признаков активного распада миелиновых волокон, а также наличие небольшого количества жировых зернистых клеток. Эти данные, связанные с прогрессирующим поражением белого вещества и повышающимся увеличением желудочков, позволяют предположить, что медленный процесс демиелинизации может лежать в основе поражения белого вещества при взрослой форме ДМ 1-го типа [22].

В нашем исследовании у большинства пациентов с первичным поражением мышц и болезнью двигательного нейрона, обусловленными динамическими мутациями, выявлены изменения при проведении МРТ-исследования. Установлено,



что очаги повышения интенсивности сигнала на T2-WI в разных анатомических зонах чаще выявлялись у пациентов основной группы (χ^2 , $p=0,0001$). Все очаги располагались субкортикально, и размеры в среднем варьировались от 2 до 6 мм. Расположение очагов более чем в одной зоне наблюдалось у 57,1% пациентов. Повышение интенсивности сигнала белого вещества умеренной и выраженной степени в режиме T2-WI FLAIR определено у 24% пациентов основной группы (χ^2 , $p=0,006$), все из которых имели генетически подтвержденный диагноз ДМ 1-го типа, из них в области лобных долей – у 1 пациента, височных долей – у 3 пациентов и в теменно-затылочной области – у 2 пациентов основной группы, что связано с вовлечением данных областей в патологический нейродегенеративный процесс. Выявлено достоверное снижение ФА на уровне заднего бедра внутренней капсулы справа ($U=0$, $p<0,013$) и слева ($U=0$, $p<0,009$), височной доли справа ($U=0$, $p<0,0002$) и слева ($U=0$, $p<0,000007$), теменной доли справа ($U=0$, $p<0,01$) и слева ($U=0$, $p<0,006$) и затылочных долей справа ($U=0$, $p<0,003$) и слева ($U=0$, $p<0,00005$) у пациентов основной группы по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о мультифокальном поражении головного мозга у пациентов с первичным поражением мышц и болезнью двигательного нейрона, обусловленными динамическими мутациями, с вовлечением двигательных, чувствительных и когнитивных нарушений. У пациентов основной группы чаще наблюдалось легкое (χ^2 , $p=0,001$) и умеренное (χ^2 , $p=0,001$) расширение боковых желудочков, кортикальных борозд полушарий мозга.

Таким образом, у пациентов с двигательными нарушениями другие проявления заболевания, в том числе и когнитивные нарушения, пропускаются как врачами, так и пациентами в связи с ухудшением двигательных возможностей, ограничением самообслуживания. Выявление признаков внемышечного поражения при первичных поражениях мышц и болезни двигательного нейрона, обусловленных динамическими мутациями, позволяет диагностировать другие осложнения болезни для назначения синдромальной терапии. Установление когнитивного снижения и выявление МР-признаков изменений головного мозга позволяет своевременно назначить протективное лечение, что дает возможность сохранить мнестическую активность и качество жизни пациентов с данным заболеванием.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные сведения подтверждают данные о мультисистемности процесса при первичном поражении мышц и болезни двигательного нейрона, обусловленных динамическими мутациями. Это свидетельствует о поражении не только пирамидных проводящих путей, но и подкорковых структур и зон коры. Этим могут быть объяснены выявляемые при этой группе заболеваний нейропсихологические нарушения, что указывает на необходимость комплексного использования указанных последовательностей для повышения точности диагностики вовлечения вещества головного мозга и проводящих путей в патологический процесс.

Исследования в этой области актуальны, так как имеют социальную значимость: в последние десятилетия от этих болезней все чаще страдает молодое трудоспособное население. В настоящее время еще не разработаны достаточно эффективные программы лечения заболеваний, вызванных экспансией нуклеотидных повторов, но в противовес этому ведутся активные исследовательские работы, расширяющие наши знания в данном направлении.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Khristich A.N., Mirkin S.M. On the wrong DNA track: Molecular mechanisms of repeat-mediated genome instability. *J. Biol. Chem.* 2020;295(13):4134–4170. doi: 10.1074/jbc.REV119.007678.
2. Verkerk A.J., Pieretti M., Sutcliffe J.S. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell.* 1991;65(5):905–914. doi: 10.1016/0092-8674(91)90397-h.
3. Oberlé I., Rousseau F., Heitz D. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science.* 1991;252(5009):1097–110222. doi: 10.1126/science.252.5009.1097.
4. Kremer E.J., Pritchard M., Lynch M. Mapping of DNA instability at the fragile X to a trinucleotide repeat sequence p(CCG)n. *Science.* 1991;252(5013):1711–1714. doi: 10.1126/science.1675488.
5. Fu Y.H., Kuhl D.P., Pizzuti A. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell.* 1991;67(6):1047–1058. doi: 10.1016/0092-8674(91)90283-5.
6. La Spada A.R., Wilson E.M., Lubahn D.B. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature.* 1991;352(6330):77–79. doi: 10.1038/352077a0.
7. Ivanova E.O., Moscalenko A.N., Fedotova E.Yu., Kurbatov S.A., Illaroshkin S.N. Myotonic dystrophy: genetics and clinical polymorphism. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2019;13(1):15–25. (in Russian)
8. Mauro A., Aliverti A. Physiology of respiratory disturbances in muscular dystrophies. *Breathe (Sheff).* 2016;12(4):318–327. doi: 10.1183/20734735.012716.
9. Rudenskaya G.E., Polyakov A.V. Myotonic dystrophy type 2. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2012;6(2):55–60. (in Russian)
10. Gorbunova V.N., Savelyeva-Vasilieva E.A., Krasilnikov V.V. Myotonic dystrophy. *Molecular neurology. Part 1. Diseases of the neuromuscular system.* Intermedica, 2000:169–181. (in Russian)
11. Ashizawa T., Dunne C.J., Dubel J.R., Perryman M.B., Epstein H.F., Boerwinkle E., Hejtman J.F. Anticipation in myotonic dystrophy. I. Statistical verification based on clinical and haplotype findings. *Neurology.* 1992;42:1871–1877.
12. Husebye S.A., Rebne C.B., Stokland A.E., Sanaker P.S., Bindoff L.A. A hospital based epidemiological study of genetically determined muscle disease in south western Norway. *Neuromuscul Disord.* 2020;30(3):181–5.
13. Zabnenkova V.V., Galeeva N.M., Chukhrova A.L., Rudenskaya G.E., Polyakov A.V. Myotonic dystrophies 1 and 2: fifteen years of experience of DNA diagnostics at FSBI RCMG. *Medical Genetics.* 2018;17(12):44–51. Available at: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.12.44-51>. (in Russian)
14. Lee J.E., Cooper T.A. Pathogenic mechanisms of myotonic dystrophy. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(6):1281–1286. doi: 10.1042/BST0371281.
15. Kimura T., Nakamori M., Lueck J.D. Altered mRNA splicing of the skeletal muscle ryanodine receptor and sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase in myotonic dystrophy type 1. *Hum. Molec. Genet.* 2005;14:2189–2200.
16. Rinaldi F., Terracciano C., Pisani V. Aberrant splicing and expression of the non muscle myosin heavy-chain gene MYH14 in DM1 muscle tissues. *Neurobiol Dis.* 2012;45(1):264–71. doi: 10.1016/j.nbd.2011.08.010.
17. Fugier C., Klein A., Hammer C. Misregulated alternative splicing of BIN1 is associated with T tubule alterations and muscle weakness in myotonic dystrophy. *Nat. Med.* 2011;17:720–725. doi: 10.1038/nm.2374.
18. Botta A., Rinaldi F., Catalli C. The CTG repeat expansion size correlates with the splicing defects observed in muscles from myotonic dystrophy type 1 patients. *Journal of Medical Genetics.* 2008;45:639–646. doi: 10.1136/jmg.2008.058909.
19. Yadava R.S., Frenzel-McCardell C.D., Yu Q. RNA toxicity in myotonic muscular dystrophy induces NKX2-5 expression. *Nat Genet.* 2008;40(1):61–68. doi: 10.1038/ng.2007.28.
20. Kennedy W.R., Alter M., Sung J.H. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. *Neurology.* 1968;18(7):671–680.
21. Maksimova N.R., Nikolaeva I.A., Stepanova S.K., Korotov M.N. Clinical and molecular-genetic characteristics of X-linked spinal-bulbar amyotrophy (Kennedy's disease) in the Sakha Republic (Yakutia). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(2):55–60. doi: 10.17116/jnevro201911902155. (in Russian)
22. Conforti R., de Cristofaro M., Cristofano A. Brain MRI abnormalities in the adult form of myotonic dystrophy type 1: A longitudinal case series study. *Neuroradiol J.* 2016;29(1):36–45. doi: 10.1177/1971400915621325