

Магнитно-резонансная томография лобных долей при шизофрении: корреляции с уровнем антител к фактору роста нервов в сыворотке крови

И.В. ШЕРБАКОВА, Н.Н. ЕФАНОВА, В.А. ОРЛОВА, Т.П. КЛЮШНИК, Н.И. ВОСКРЕСЕНСКАЯ, А.В. ГУБСКИЙ, Д.А. КУПРИЯНОВ, Т.К. ГАНИШЕВА, Н.В. АНИСИМОВ

MRI-parameters of frontal lobes in schizophrenia: correlations with the level of autoantibodies to nerve growth factor in the blood serum

I.V. SHCHERBAKOVA, N.N. EFANOVA, V.A. ORLOVA, T.P. KLIUSHNIK, N.I. VOSKRESENSKAYA, L.V. GUBSKY, D.A. KUPRIYANOV, T.K. GANISHEVA, N.V. ANISIMOV

Научный центр психического здоровья РАМН; Учебно-научный межкафедретский и междисциплинарный центр магнитной томографии и спектроскопии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; Московская городская клиническая психиатрическая больница №1 им. Н.А. Алексеева

Исследовали связь между МРТ-характеристиками лобных долей и уровнем аутоантител к ФРН (Аат-ФРН) в сыворотке крови у больных шизофренией и их родственников. Выявлена отрицательная взаимосвязь между уровнем Аат-ФРН и общим объемом лобных долей ($r=-0,59$; $p<0,01$) в группе пациентов. Значимых корреляций в контрольных группах здоровых лиц без наследственной отягощенности шизофренией и родственников больных выявлено не было. Авторы предполагают, что Аат-ФРН могут играть существенную роль в развитии нейроморфологических изменений при шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, МРТ, лобные доли, иммунология, антитела к фактору роста нервов.

The relationship between MRI-parameters of frontal lobes and levels of autoantibodies to nerve growth factor (Aab-NGF) in the blood serum of patients with schizophrenia and their relatives was studied. The negative correlation between the Aab-NGF level and the total volume of frontal lobes ($r=-0,59$; $p<0,01$) was found in the group of patients. No significant correlations were found in the control groups of healthy subjects without family history of schizophrenia and relatives of patients. The authors concede that Aab-NGF may play a substantial role in the development of neuromorphological changes in schizophrenia.

Key words: schizophrenia, MRI, frontal lobes, immunology, autoantibodies to nerve growth factor.

К наиболее часто встречающимся структурным аномалиям, выявляемым методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) при шизофрении относят расширение боковых и III желудочков мозга, уменьшение объема лобных долей и редукцию височно-лимбических структур [1, 6, 7, 21–23].

Ряд исследователей [13, 16, 17] такого рода изменения рассматривают как последствия внутриутробного дизонтогенеза, вызванного генетическими и средовыми факторами (перинатальными вредностями). Это мнение подтверждается фактами обнаружения соответствующих отклонений у пациентов еще до манифестации психоза, у психически здоровых родственников больных, а также отсутствием связи между степенью выраженности нейроанатомических аномалий и длительностью заболевания [7, 20, 21]. Другие авторы [15, 18] расценивают их как следствие нейродегенерации, вызванной основным болезненным процессом. Существует и унитарная точка зрения [7, 19], согласно которой структурные изменения мозга являются результатом взаимодействия дизонтогенетического и нейродегенеративного процессов. Это подтверждается данными анализа МРТ с применением сложных морфометрических индексов: было установлено, что вентрикуломегалия обусловлена не только первичной гидроцефалией, но и текущим атрофическим процессом [4].

Одним из подходов к изучению природы структурных отклонений в мозге при шизофрении может служить анализ связи

между нейроморфологическими изменениями и биологическими показателями, сопряженными с особенностями течения заболевания. В этом аспекте заслуживают внимания аутоантитела к фактору роста нервов (Аат-ФРН). Ранее выполненные исследования [3, 11] позволили установить, что содержание в сыворотке крови Аат-ФРН зависит от степени прогрессивности заболевания. Их уровень нарастает в ряду: малопродвинутой — приступообразно-продвинутой — злокачественной формы шизофрении. Кроме того, имеются данные, позволяющие предполагать вовлечение Аат-ФРН в формирование структурных аномалий мозга [12].

Целью работы было изучение возможной связи между МРТ-характеристиками лобных долей и уровнем Аат-ФРН в крови у больных шизофренией.

Материал и методы

Обследовали 19 больных, 7 женщин, 12 мужчин. Средний возраст которых был $26,0 \pm 6,0$ года. Средний возраст манифестации заболевания — $17,0 \pm 4,0$ года.

Клиническая диагностика шизофрении осуществлялась по классификации НЦПЗ РАМН [5, 9] и МКБ-10. У 4 пациентов была диагностирована параноидная шизофрения (F20.00), у 7 — приступообразно-продвинутой (F20.01, F20.02), у 3 — рекуррентной (F20.03), у 5 — малопродвинутой (F21.3, F21.4).

Две группы обследованных были контрольными. В 1-ю из них вошли 11 психически здоровых лиц без наслед-

ственной отягощенности шизофренией (5 женщин и 6 мужчин; средний возраст — 27 ± 7 лет); во 2-ю — 25 непо-
раженных родственников больных первой степени род-
ства (16 женщин, 9 мужчин; средний возраст — 53 ± 8 лет).

Для оценки структуры лобных долей головного мозга использовали морфометрический показатель их объема по данным МРТ [8, 22, 24].

МРТ проводилась на 0,5Т томографе Tomikon S50 (BRUKER, Германия) в косой корональной проекции с толщиной среза 3 мм. Серия изображений была получена с помощью последовательности градиентных эхо-сигналов SP GEFI 3D. Исследование включало получение изображений головного мозга в четырех режимах: T1-взвешенные сагиттальные с использованием градиентной последовательности SP GEFI (TR=388,2 мс, TE=7,4 мс, толщина среза 5,5 мм, flip angle 90, NEX-3, матрица изображения — 256×224); T-2-взвешенные спин-эхо изображения в косой аксиальной проекции с использованием (быстрой) последовательности RARE-T2 (TR=4800 мс, TE=100 мс, толщина среза 6 мм, количество эхо-сигналов — 1, NEX — 2, матрица изображения 256×180); T1-взвешенные изображения в косой корональной проекции, полученные с помощью градиентной трехмерной методики высокого разрешения SP GEFI 3D (TR=26,5 мс, TE=7 мс, толщина среза 3 мм, flip angle 35, NEX — 4, размер воксела $0,625 \times 0,625 \times 3$ мм); изображения в косой корональной проекции в режиме с частичным подавлением сигнала свободной жидкости FLAIR, полученные с помощью методики RARE-IR (TR=5600 мс, TE=100 мс, T1=1800 мс, толщина среза 6 мм, количество эхо-сигналов — 1, NEX-3, разрешение в плоскости сканирования $0,85 \times 0,85$ мм).

Серия изображений была получена с помощью последовательности градиентных эхо-сигналов SP GEFI 3D. Модификация исходной импульсной последовательности SP GEFI 3D, реализованная на томографе Tomikon S50, была усовершенствована в ходе работы и адаптирована специально для целей исследования таким образом, чтобы получать T1-взвешенные изображения высокого пространственного разрешения с максимальным контрастом серого и белого вещества мозга. Данная импульсная последовательность является истинно трехмерной, что подразумевает использование трехмерного Фурье-преобразования для получения изображения. При сканировании производится возбуждение всего исследуемого объема, а не отдельных его срезов. При настройке протокола сканирования пакет (или исследуемых объем) был задан так, чтобы захватить весь головной мозг, и ориентирован перпендикулярно длинной оси гиппокампов. Высокое соотношение сигнал/шум, (пространственная согласованность срезов и их малая толщина позволяют снизить влияние эффекта усреднения на результаты измерений. Преимуществами изображений, полученных с помощью трехмерной градиентной методики, является то, что профиль среза строго прямоугольный, а также имеется возможность построения любой желаемой ориентации среза по одному и тому же набору данных.

При определении границ лобной доли сегментация начиналась с лобного полюса. Передняя граница считалась на первом срезе, содержащем вещество мозга, имеющем четкую границу с ликвором и окружающими тканями на T1-взвешенных изображениях. Границей с височной долей служила fissura cerebri lateralis. Для определения нижней границы лобной доли на средних и задних срезах исключали из сегментации область подкорковых ядер. Для этого с каждой стороны проводилась прямая линия от наиболее вдающейся в вещество мозга точки fissura cerebri lateralis до верхнелатеральной границы бокового желудочка. Замыкала контур прямая линия между боковыми рогами желудочков. Несомненно, это внесло некоторые искажения в оценку объема лобной доли, однако та же последовательность действий производилась с каждым исследуемым объемом, поэтому вносимая ошибка носит системный характер. Задней анатомической границей лобной доли, отделяющей ее от теменной, является sulcus centralis. Поскольку определение sulcus centralis на срезах в косой корональной проекции затруднительно, то последним в измерении включался срез, содержащий corpus pineale и v. cerebri magna.

Уровень Аат-ФРН в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуоферментного анализа, для постановки которого в качестве антигена использовали ФРН, выделенный из спермы быка [3].

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием компьютерной программы Statistica-6 (для Windows, StatSoft, Inc., USA). Соответствующие показатели представлены в виде средних значений (M) и стандартного отклонения от среднего (σ), а также коэффициента корреляции Спирмена (r).

Результаты

У больных шизофренией было установлено статистически достоверное ($p=0,03$) уменьшение объема на 6% лобных долей по сравнению с контрольной группой психически здоровых лиц (см. таблицу). Эти результаты согласуются с данными, полученными другими исследователями [1, 7, 8, 23, 24], и подтверждают мнение о существенной роли указанных структур мозга в патогенезе заболевания. Группа родственников больных не была включена в сравнительный межгрупповой анализ, ввиду ее существенных возрастных отличий от больных и здоровых лиц. Обследование родственников больных представляло интерес только для выяснения наличия корреляций между исследуемыми иммунологическими и морфометрическими показателями.

Иммунологическое обследование показало, что средний уровень Аат-ФРН в крови больных не отличается от контрольных значений (см. таблицу), но при корреляционном анализе в группе пациентов было установлено наличие отрицательной связи между уровнем Аат-ФРН и объемом лобных долей ($r=-0,59$; $p<0,01$). Статистически значимых корреляций в контрольных группах здоровых без наследственной отягощенности шизофренией и родственников больных выявлено не было ($r=0,01$ и $r=-0,03$ соответственно).

Обсуждение

Установленная в работе связь между томографическим и иммунологическим показателями в группе больных шизофренией дает основание предполагать вовлеченность Аат-ФРН в формирование нейроморфологических изменений. Правомерность такого предположения косвенно подтверждается отсутствием подобных корреляций у родственников больных и психически здоровых лиц при равенстве средних уровней Аат-ФРН во всех трех группах.

Указанная вовлеченность антител может быть реализована посредством связывания ФРН и других нейротрофинов антителами, проникающими в мозг через гематоэнцефалический барьер, проницаемость которого нарушена при шизофрении [10]. Возникающая вследствие этого нейротрофическая недостаточность может негативно сказываться на жизнеспособности и функционировании нейронов. Это предположение базируется на данных экспериментальных работ о нарушении нормальных биохимических процессов в мозге животных при интратекальном введении им Аат-ФРН [14].

Аат-ФРН могут выступать также в качестве свидетелей патофизиологических процессов деструктивного характера, приводящих к уменьшению лобных долей при шизофрении. Большинство исследователей, работавших

Данные МРТ и иммунологические показатели в обследованных группах

Показатель	Больные (n=19)	Контрольные группы	
		Здоровые (n=11)	Родственники больных (n=25)
Объем лобных долей, мм ³	3,31×10 ⁵ ±0,46×10 ⁵ (p<0,05)	3,66×10 ⁵ ±0,24×10 ⁵	3,20×10 ⁵ ±0,48×10 ⁵
Уровень Аат-ФРН, ед. опт.пл.	0,77±0,19	0,74±0,18	0,8±0,18

Примечание. Указанная достоверность различий в группе больных и здоровых.

в области иммунологии шизофрении, чаще всего рассматривали нарастание уровней аутоантител к нейроантителам в крови как реакцию иммунной системы на выход мозговых белков в кровотоки в результате нейродеструктивного процесса и прорыва гематоэнцефалического барьера. Эту же точку зрения разделяют и современные авторы [2, 10].

Как уже говорилось выше, в наших предыдущих исследованиях была установлена связь между уровнем Аат-ФРН и темпом прогрессивности заболевания. Результаты настоящего исследования в комплексе с этим данным

дополнительно указывают на существование опосредованных связей между структурной патологией мозга (уменьшением объема лобных долей), аутоантителами к ФРН и прогрессивностью заболевания.

Совокупность представленных данных свидетельствует в пользу того, что морфологические изменения в мозге больных формируются не только предрасположенно, т.е. до начала шизофренического процесса, но и в течение заболевания. При этом, вероятно, существенную роль играет аутоиммунный компонент патогенеза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефанова Н.Н., Орлова В.А., Воскресенская и др. МРТ-параметры подкорковых и лобных структур мозга как маркеры подверженности шизофрении. Рос психиат журн 2005; 5: 12—15.
2. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сениахвили Р.И. Нейроиммунные процессы при патологии ЦНС. В кн.: Нейроиммунопатология. Руководство. М: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии 2003; 67—132.
3. Ключник Т.П. Аутоантитела к фактору роста нервов при невропсихических заболеваниях и нарушениях развития нервной системы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1997; 48.
4. Милосердов Е.А., Губский Л.В., Орлова В.А. и др. Структурные особенности мозга у больных шизофренией и их родственников по данным морфометрического анализа МРТ-изображений мозга. Соц и клин психиат 2005; 15: 1: 5—12.
5. Наджаров Р.А., Смулевич А.Б. Клинические проявления шизофрении. Руководство по психиатрии. Под ред. А.В. Снежневского. М 1983; 1: 304—354.
6. Орлова В.А., Вавилов С.Б., Трубников В.И., Белова О.Г. Генетический анализ компьютерно-томографических признаков при шизофрении. Журн невропатол и психиат 1994; 94: 2: 85—90.
7. Орлова В.А., Савина Т.Д., Трубников В.И. др. Структурные особенности мозга (по данным магнитно-резонансной томографии) и их функциональные связи в семьях больных шизофренией. Рос психиат журн 1998; 6: 48—56.
8. Орлова В.А., Щербакова Н.П., Корсакова Н.К. и др. Нейропсихологические характеристики корково-подкорковых зон головного мозга у больных шизофренией и их сибсов. Соц и клин психиат 2004; 14: 1: 5—10.
9. Тиганов А.С. Шизофрения. В кн.: Руководство по психиатрии. Под ред. А.С. Тиганова. М: Медицина 1999; 1: 407—437.
10. Чехонин В.П., Лебедев С.В., Блинов Д.В. и др. Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных. Вопр гинекол акуш и перинатал 2004; 3: 2: 50—61.
11. Щербакова И.В., Сирыченко Т.М., Мазаева Н.А. и др. Сопоставление некоторых показателей врожденного и приобретенного иммунитета при различных формах течения шизофрении. Журн неврол и психиат 2003; 103: 8: 69—72.
12. Щербакова И.В. Особенности врожденного и приобретенного иммунитета при высоком риске возникновения шизофрении и в процессе ее развития (клинико-иммунологические аспекты): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2006; 36.
13. Arnold S.E. Neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia: insights from neuropathology. Dev Psychopathol Summer 1999; 11: 3: 439—456.
14. Gutierrez H., Miranda M.I., Bermudez-Rattoni F. Learning impairment and cholinergic deafferentation after cortical nerve growth factor deprivation. J Neurosci 1997; 17: 10: 3796—3803.
15. Ho B.C., Andreasen N.C., Nopoulos P. et al. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. Arch Gen Psychiat 2003; 60: 6: 585—594.
16. Lieberman J.A. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. Biol Psychiat 1990; 46: 6: 729—739.
17. Marenco S., Weinberger D.R. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. Dev Psychopathol 2000; 12: 3: 501—527.
18. Mathalon D.H., Sullivan E.V., Lim K.O., Pfefferbaum A. Progressive brain volume changes and clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiat 2001; 58: 2: 148—157.
19. Maynard T.M., Sikich L., Lieberman J.A., LaMantia A.S. Neural development, cell-cell signaling, and the «two-hit» hypothesis of schizophrenia. Schizophr Bull 2001; 27: 3: 457—476.
20. Moreno D., Burdalo M., Reig S. et al. Structural Neuroimaging in Adolescents With a First Psychotic Episode. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 2005; 44: 11: 1151—1157.
21. Pearson G.D., Marsh L. Structural brain imaging in schizophrenia: a selective review. Biol Psychiat 1999; 46: 5: 627—649.
22. Sanfilipo M., Lafargue T., Rusinek H. et al. Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. Arch Gen Psychiat 2000; 57: 5: 471—480.
23. Styner M., Lieberman J.A., McClure R.K. et al. Morphometric analysis of lateral ventricles in schizophrenia and healthy controls regarding genetic and disease-specific factors. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 13: 4872—4877.
24. Wright I.C., Rabe-Hesketh S., Woodruff P.W. et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am J Psychiat 2000; 157: 1: 16—25.