

На правах рукописи

СЕРГЕЕВ  
АРТУР МИХАЙЛОВИЧ

ПРОТОННАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ  
ПРИ РАССТРОЙСТВАХ НЕЙРОПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

3.1.25. Лучевая диагностика

3.1.17. Психиатрия и наркология

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор  
Поздняков Александр Владимирович

доктор медицинских наук, доцент  
Гречаный Северин Вячеславович

Официальные оппоненты: Трофимова Татьяна Николаевна  
чл.-корр. РАН, доктора медицинских наук, профессор, профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России

Макаров Игорь Владимирович  
доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения детской психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_ час на заседании диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcenter.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталья Евгеньевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Расстройства нейropsychического развития, по данным современных исследований, представляет собой одну из наиболее часто встречающихся психических заболеваний детского возраста, объединяющих в себе, прежде всего, состояния недоразвития или задержанного развития как отдельных когнитивных функций, так и интеллекта в целом (Корсакова Н.К., Вологодина Я.О., 2022; Scorrano G. et al., 2024; Lodefalk M. et al., 2024).

В России в среднем до 10% детей имеют проблемы с речью (Ягунова К. В., Гайнетдинова Д. Д., 2018) и по данным В.С. Ястребова (2014) распространенность в Российской Федерации поведенческих расстройств детского и подросткового возраста составляет 18,6%. Распространенность нарушений нейropsychического развития детского населения (как самостоятельной группы состояний) составляет от 1~10% в общей структуре психических заболеваний (Jason L. et al., 2002; Winsper C. 2020; Scorrano G. et al., 2024; Lodefalk M. et al., 2024).

В большинстве случаев, расстройства нейropsychического развития сопровождаются такими патологическими состояниями, как: аутизм, некоторые формы эпилепсии, детский церебральный паралич, последствия перинатальной патологии центральной нервной системы с синдромом гипервозбудимости, гипертензионно-гидроцефальный синдром, дислексия и когнитивная эпилептиформная дезинтеграция (Никишина В. Б., 2004; Кузенкова Л.М., 2021).

Клинический опыт показал, что с помощью мультивоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии можно получить ценные, прижизненные данные метаболических измерений в тканях головного мозга, и тем самым обрести дополнительную диагностическую информацию по развитию и течению таких проявлений, как расстройства нейropsychического развития (Мухин К.Ю., 2012; Hardan AY., 2016; Horder J., 2018; Mash L.E., 2019).

Однако до сих пор неясна роль протонной магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике различных неврологических и психических

расстройств у детей. Лишь в единичных работах (Емелина Д.А., Макаров И.В., 2016) приведены данные о применении протонной магнитно-резонансной спектроскопии у детей с подобными проявлениями с акцентом на задержку психического и речевого развития.

Таким образом, все вышеизложенное обуславливает актуальность целенаправленного изучения диагностических возможностей мультिवоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии в клинической практике, в частности, применительно к задачам неврологической и психической клиники в педиатрии.

#### Степень разработанности темы

Большинство исследований были направлены на поиск и выявления основных паттернов подобных проявлений, без акцента на проблему самого патогенеза задержки психического и речевого развития. Различные альтерации нейрометаболизма в головном мозге у детей с расстройствами нейропсихического развития могут указывать на кортикальный дисбаланс возбуждения и торможения или нарушение синаптических механизмов, которые затем способствуют психическим нарушениям (Bradstreet J.J., 2014).

В последние годы начали развиваться методики 2D- и 3D-мультिवоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии (Barker P.V., 2009; Ungan G., 2023).

Основными методами протонной магнитно-резонансной спектроскопии являются методы Stimulated Echo Acquisition Mode (STEAM) и Point Resolved Spectroscopy (PRESS), а также их различные модификации (Bolinger L., 1992; Труфанова Г. Е., Тютина Л. А., 2008, Трофимова Т.Н., 2019; Ткачук Е.А., 2022; Чиж Д.И., 2023; Заева Н.Ю., 2023).

У детей с расстройствами нейропсихического развития, в частности с расстройствами аутистического спектра (РАС), отмечается снижение концентрации N-ацетиласпартата в сером веществе различных отделов головного мозга. Снижение концентрации N-ацетиласпартата и его соотношение с креатином чаще всего свидетельствует о дисфункции или незрелости нейронов

(Rae C.D., 2014). Согласно K. Aoki (2012) подобные изменения так же могут быть вызваны избытком глиальных клеток или преждевременной миелинизацией, что может быть прогностическим паттерном подобных проявлений.

Улучшение диагностических возможностей методики мультивоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии и уточнение связанного с нейрометаболизмом патогенеза расстройств нейropsychического развития у детей является актуальной научной задачей.

#### Цель исследования

Улучшить диагностические возможности протонной магнитно-резонансной спектроскопии у детей при расстройствах нейropsychического развития с учетом особенностей нейрометаболизма.

#### Задачи исследования

1) Оптимизировать методику со стандартизацией протоколов проведения протонной магнитно-резонансной спектроскопии у детей с расстройствами нейropsychического развития.

2) Выявить характерные патогномоничные изменения метаболизма в структуре головного мозга у детей с атипичным аутизмом и умственной отсталостью.

3) Выявить характерные патогномоничные изменения метаболизма в структуре головного мозга у детей с фокальной височной эпилепсией и выраженной задержкой речи.

4) Выявить характерные патогномоничные изменения метаболизма в структуре головного мозга у детей с когнитивной эпилептиформной дезинтеграцией.

5) Уточнить взаимосвязи между относительными концентрациями нейрометаболитов и их соотношениями с различными составляющими расстройств нейropsychического развития у детей (коммуникативными и когнитивными нарушениями).

### Научная новизна

Установлены особенности использования оптимизированной методики мультивоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии у детей с расстройствами нейропсихического развития, включающей в себя использование программы PRESS с подавлением H<sub>2</sub>O методом MOIST при TE = 60мс.

Выявлены диагностически значимые изменения соотношения относительных концентраций нейрометаболитов в головном мозге у детей с расстройствами нейропсихического развития ( $p < 0.05$ ), что позволяет повысить точность ранней диагностики заболеваний, сопровождающиеся задержкой психического и речевого развития.

Для детей с расстройствами нейропсихического развития в лимбической системе характерны следующие средние значения соотношений концентраций: NAA/Cr =  $1,65 \pm 0,51$  справа и  $1,78 \pm 0,36$  слева; Glx/Cr =  $1,38 \pm 0,20$  справа и  $1,41 \pm 0,13$  слева; mI/Cr =  $0,48 \pm 0,16$  справа и  $0,52 \pm 0,15$  слева, что статистически значимо ниже при сравнении с данными группы сравнения ( $p < 0.05$ ) и Cho/Cr =  $1,12 \pm 0,22$  справа и  $1,18 \pm 0,25$  слева, что статистически значимо выше при сравнении с данными группы сравнения ( $p < 0.05$ ).

Установлена связь коммуникативных нарушений у детей с атипичным аутизмом и умственной отсталостью с величиной ацетиласпартатного метаболизма в обеих височных долях. Выявлена взаимосвязь уровня холина в префронтальной коре, постцентральных извилинах и височных долях с симптомами тревоги, стереотипиями, самоповреждениями, ритуалами и территориальным уединением у детей с атипичным аутизмом и умственной отсталостью ( $p < 0,05$ ).

### Теоретическая и практическая значимость работы

Уточнены основные изменения ацетиласпартатного, холинового и глутаминового нейрометаболизма в различных отделах головного мозга у детей с расстройствами нейропсихического развития, что позволяет повысить точность ранней диагностики расстройств у детей, сопровождающихся задержкой психического и речевого развития.

Уточнен патогенез психического развития и особенностей поведения у детей с расстройствами нейропсихического развития, в частности с атипичным аутизмом и умственной отсталостью, и проведены параллели между изменениями ацетиласпартатного и холинового метаболизма в различных отделах головного мозга.

Изменения ацетиласпартатного метаболизма в префронтальной коре с обеих сторон связаны с когнитивным дефицитом и сопутствующими поведенческими и соматическими симптомами. Процесс активации апоптоза и синтеза мембран, маркером которого служит относительный уровень концентрации холина, связан с недостаточным развитием механизма поведенческого контроля. Установленная закономерность касается целиком префронтальной коры с двусторонним различием в постцентральных извилинах.

Определены умеренные отрицательные связи между соотношением относительных концентраций холина и коммуникативно-речевыми показателями (шкала «Речь, язык, коммуникация») в правых прецентральной ( $r=-0,5$ ) и постцентральной извилинах ( $r=-0,5$ ). В постцентральных извилинах выявлены многочисленные прямые и обратные взаимосвязи уровня холина с симптомами тревоги, стереотипиями, самоповреждениями, ритуалами и территориальным уединением.

Результаты исследования подтверждают ранее установленные многочисленные закономерности между аномальной активацией префронтальной коры и височных долей с нейрональной дисфункцией у детей с расстройствами нейропсихического развития.

#### Методология и методы исследования

Научная методология исследования была основана на системном подходе к изучаемой проблеме клинко-патогенетических особенностей, функциональных, клинко-психопатологических и лучевых проявлений расстройств нейропсихического развития у детей.

Объектом исследования являлись пациенты с расстройствами нейропсихического развития, которым были установлены различные нозологические

диагнозы: атипичный аутизм с умственной отсталостью, фокальная височная эпилепсия с выраженной задержкой речи, фокальная височная эпилепсия с полной/частичной сохранностью речевой функции, когнитивная эпилептиформная дезинтеграция.

Предмет исследования – постпроцессинговая обработка спектрограмм, полученных при выполнении мультивоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии методом PRESS с последующим анализом соотношений относительных концентраций нейрометаболитов в различных отделах головного мозга.

Исследование проводилось в четыре этапа по следующей схеме:

1 этап: изучение состояния проблемы по данным отечественной и зарубежной литературы.

2 этап: подписание информированного согласия; у детей с атипичным аутизмом и умственной отсталостью были применены клиничко-психопатологический метод (клиническая беседа, клиническое наблюдение) и клинические рейтинговые шкалы. Опросники во всех случаях заполнялись матерью ребенка; выполнение МРТ головного мозга с использованием стандартных последовательностей (T1-, T2-взвешенных изображений (ВИ), FLAIR-ИП, DWI) для исключения органической патологии ЦНС.

3 этап: выполнение мультивоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии методом PRESS с подавлением H<sub>2</sub>O методом MOIST при TE = 60мс, с последующей обработкой полученных спектрограмм в предоставленном производителем программном пакете Philips IntelliSpace Portal.

4 этап: проведение статистической обработки полученных значений соотношений относительных концентраций нейрометаболитов в различных отделах головного мозга.

#### Положения, выносимые на защиту

1. Мультивоксельная протонная магнитно-резонансная спектроскопия методом PRESS является высокоинформативным методом исследования,

позволяющим изучить соотношение концентраций метаболитов в головном мозге в норме и при различных расстройствах нейропсихического развития у детей.

2. Атипичный аутизм с умственной отсталостью, фокальная височная эпилепсия с выраженной задержкой речи, фокальная височная эпилепсия с полной/частичной сохранностью речевой функции и когнитивная эпилептиформная дезинтеграция сопровождаются типичными сдвигами соотношений концентраций нейрометаболитов, отражающих характер повреждения структур головного мозга и тяжесть патологического процесса.

3. Применение мультивоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии методом PRESS позволяет улучшить результаты диагностики расстройств нейропсихического развития у детей и установить взаимосвязи между уровнями нейрометаболитов головного мозга и клиническими проявлениями.

#### Степень достоверности и апробация результатов диссертации

Степень достоверности результатов проведенного исследования определена репрезентативным и достаточным объемом выборки пациентов (n=120), использованием современных методов лучевой диагностики (МРТ с индукцией магнитного поля 1,5 Тл), а также обработкой полученных данных адекватными методами математической статистики.

Результаты исследований доложены и обсуждены на конференциях: Молодые Ученные «СПбГПМУ» (2019), Лучевая диагностика «Смоленск» (2020), Фундаментальные исследования в педиатрии «СПбГПМУ» (2021), Международном конгрессе «Невский радиологический форум» (2022).

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедры медицинской биофизики и физики от 2023 года.

#### Личный вклад автора в исследовании

Автором совместно с научным руководителем были определены цели и задачи исследования, проведен сбор информации по теме исследования, выбраны критерии включения и невключения для пациентов. Автор применял клинко-психопатологический метод (клиническая беседа, клиническое наблюдение) и клинические рейтинговые шкалы, участвовал в организации проведения

инструментального обследования пациентов (магнитно-резонансная томография, протонная магнитно-резонансная спектроскопия), непосредственно проводил магнитно-резонансную томографию, протонную магнитно-резонансную спектроскопию, проводил анализ полученных томограмм и спектрограмм с использованием предоставленного производителем программного пакета Philips IntelliSpace Portal. Автором работы лично создана база данных, проведен статистический анализ полученных результатов, на основании которых были сформированы выводы и практические рекомендации.

### Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 3 публикации в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Перечнем Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 249 страницах печатного текста, состоит из списка сокращений и условных обозначений, введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы и раздела приложение. Работа содержит 19 таблиц и 56 рисунков. Список литературы включает 127 источников, из них 28 отечественных и 99 зарубежных авторов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования.

На базе детской клинической больницы при ФГБОУ ВО СПбГПМУ в период с 2019 по 2022 года было обследовано 120 пациентов: 100 из которых были с ведущим диагнозом «Смешанные специфические расстройства развития» (F83) (или ЗПР/ЗПРР по старой терминологии), разделенных на несколько клинических групп: 1) в группе пациентов с атипичным аутизмом и умственной отсталостью (F84.11 по МКБ-10 и 6A02.3 по МКБ-11) было 40 детей, из них было 26 мальчиков, возрастом от 2 до 10 лет, средний возраст  $5,6 \pm 2,6$  и 14 девочек,

возрастом от 2 до 8 лет, средний возраст  $4,2 \pm 2,0$ ; 2) непсихотическое расстройство в связи с эпилепсией (F06.822 по МКБ-10 и 6A00.2 по МКБ-11). В данную группу вошли пациенты с выраженной задержкой речи, соответствующей уровню тяжелого недоразвития (1 уровень ОНР, или экспрессивная алалия). Эпилептический диагноз был представлен «Структурной фокальной височной эпилепсией» (G40.0). В данной группе было 25 детей, из них 14 мальчиков, возрастом от 2 до 8 лет, средний возраст  $5,0 \pm 1,7$ , и 11 девочек, возрастом от 2 до 8 лет, средний возраст  $4,4 \pm 2,0$ ; 3) непсихотическое расстройство в связи с эпилепсией (F06.822 по МКБ-10 и 6A00.0 по МКБ-11). В данную группу вошли дети с полной/частичной сохранностью речевой функции. Эпилептический диагноз был представлен «Структурной фокальной височной эпилепсией» (G40.0). В данной группе было 20 детей, из них 12 мальчиков, возрастом от 3 до 9 лет, средний возраст  $5,7 \pm 1,8$ , и 8 девочек, возрастом от 3 до 8 лет, средний возраст  $5,3 \pm 1,7$ ; 4) легкое когнитивное расстройство в связи с эпилепсией (F06.72 по МКБ-10 и 6A00.0 по МКБ-11). Эпилептический диагноз был представлен «Когнитивной эпилептиформной дезинтеграцией» (G40.5). В данной группе было 15 детей, из них 7 мальчиков, возрастом от 3 до 6 лет, средний возраст  $4,6 \pm 1,3$ , и 8 девочек, возрастом от 3 до 7 лет, средний возраст  $4,9 \pm 1,5$ ; В группе сравнения было 20 детей без психических расстройств и/или признаков органической патологии ЦНС, проходившие МРТ-обследование для исключения соматических заболеваний., из них 11 мальчиков, возрастом от 3 до 9 лет, средний возраст  $5,2 \pm 1,9$ , и 9 девочек, возрастом от 2 до 10 лет, средний возраст  $5,6 \pm 2,4$ .

Возрастных различий между мальчиками и девочками в выборке в целом и в каждой клинической группе не было ( $p > 0,05$  по критерию U Манна-Уитни). Статистически значимых различий между количеством пациентов разного пола как в выборке в целом, так и внутри отдельных клинических групп также не получено ( $p > 0,05$  по биномиальному критерию).

Критерии включения для пациентов были: пациенты, проходившие плановое обследование с жалобами на отсутствие речи и задержку сроков психического развития; возраст до 10 лет; отмена седативного,

антипсихотического и ноотропного медикаментозного лечения перед исследованием протонной магнитно-резонансной спектроскопии.

Критерии невключения для пациентов были: пациенты с грубыми органическими поражениями головного мозга, включая гидроцефалию, аномалии развития мозга; пациенты с эпилепсией, находящиеся в неустойчивой ремиссии; противопоказания к ингаляционному наркозу.

Клиническое обследование включало осмотр невролога и электронейрофизиологические методы, такие как рутинное ЭЭГ, ЭЭГ-видеомониторинг, суточное ЭЭГ-мониторирование.

У 25 детей с атипичным аутизмом и умственной отсталостью были применены клинико-психопатологический метод (клиническая беседа, клиническое наблюдение) и клинические рейтинговые шкалы. Опросники во всех случаях заполнялись матерью ребенка. Применялись адаптированные русскоязычные версии следующих опросников: «The Autism Treatment Evaluation Checklist» (ATEC) и «The Nisonger Child Behavior Rating Form» (NCBRF).

MPT выполняли на высокопольном магнитно-резонансном томографе «Ingenia» (Philips, Нидерланды) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл.

Использовалась мультивоксельная протонная магнитно-резонансная спектроскопия методом PRESS в областях: префронтальная кора, область постцентральных извилин, область височных долей, внутренняя капсула и гиппокампы. Методом подавления H<sub>2</sub>O был Multiple Optimizations Insensitive Suppression Train (MOIST). Спектры регистрировали в следующих параметрах: время эха (TE) = 60 мс, время повторения (TR) = 5000 мс, средние значения сигнала = 192. Назначение резонансных линий отдельных метаболитов основывалось на сигнале NAA и Cr с химическим сдвигом, установленными на 2,0 и 3,0 ppm, соответственно.

В качестве внутреннего стандарта исследования, рассматривался пик креатина (Cr), как постоянного метаболита, имеющего точное расположение на изолинии. Оценивались метаболиты миоинозит (mI), N-ацетиласпартат (NAA),

холин (Cho), креатин (Cr), мио-инозитол (mI), глутамин/глутамат (Glx) и их соотношения.

Конечным результатом являлись отношения сигналов Naa/Cr, Cho/NAA, Cho/Cr, mI/Cr, mI/Cr и Glx/Cr. Длительность 1H-MPC головного мозга ребенка составляла в среднем 10 мин.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Результаты экспериментальных данных по оптимизации методики мультिवоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии и выбора программы подавления H<sub>2</sub>O

В последние годы используется методика Chemical-shift-selective saturation (CHESS) с последующим расфазированием сигнала воды в поперечной плоскости с помощью расфазирующих градиентов.

Анализ полученных спектрограмм основывался на величине амплитуды пиков H<sub>2</sub>O и отношения сигнал/шум.

Использовались программы STEAM и PRESS мультिवоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии. Технические параметры исследования: период повторения последовательности TR = 5000мс, время ожидания эхо-сигнала TE = 144 мс, количество накоплений – 256, с локализации объемной сетки вокселей равномерно распределенной по объему фантома, матрица 180x180, размеры вокселей составили до 10x10x10мм. Накопление сигнала в среднем составило около 8 минут.

По данным максимальной амплитуды пика H<sub>2</sub>O на оси ординат спектрограмм наилучшим методом подавления воды является MOIST, при этом последовательность STEAM уступает PRESS.

Опытным путем, была определена методика мультिवоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии – PRESS с параметрами: TE = 144с, TR = 5000мс, и подавлением H<sub>2</sub>O методом MOIST.

### Результаты изучения возможности использования мультिवоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии у детей без патологии ЦНС

Было обследовано 20 пациентов без патологии ЦНС, проходившие обследование для исключения соматических заболеваний.

При исследовании протонной магнитно-резонансной спектроскопии были выбраны префронтальная кора, области постцентральных извилин, внутренние капсулы, височные доли и гиппокампы, отвечающие за лимбическую и окололимбические системы.

На рисунке 1 приводятся данные исследования головного мозга ребенка без патологии ЦНС методом PRESS из одной и той же области (префронтальная кора), при TE = 60 и 144 мс.

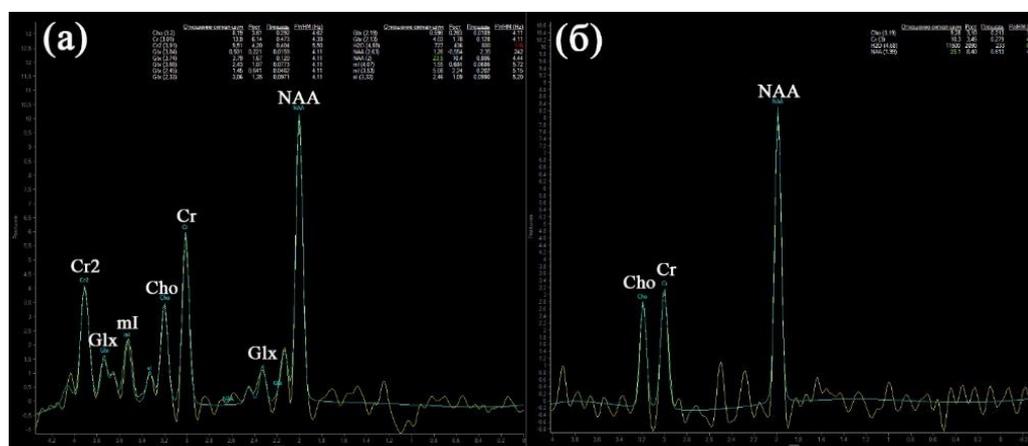


Рисунок 1 – Спектрограммы головного мозга ребенка без патологии ЦНС, полученные при TE = 60 мс (а) и TE = 144 мс (б). Локализация вокселей на сетке мультивоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии – область префронтальной коры. Отмечается незначительное искажение базисной линии, хорошее соотношение сигнал/шум. При TE = 144 мс рис. 1 (б) хорошо дифференцируются и визуализируются пики от N-ацетиласпартата, креатина и холина. При TE = 60 мс рис. 1 (а) помимо вышеперечисленных нейрометаболитов дифференцируются сигналы от мио-инозитола и несколько пиков от сигналов глутамина и глутамата - Glx. Лактаты и липиды в тканях головного мозга у детей без патологии ЦНС не определялись

По нашим данным, при использовании метода PRESS с TE = 144 мс (рисунок 1.б), у детей без патологии ЦНС на спектрограммах хорошо дифференцировались и визуализировались пики от N-ацетиласпартата, креатина и холина. При TE = 60 мс (Рисунок 1.а) помимо вышеперечисленных нейрометаболитов дифференцируются сигналы от мио-инозитола и несколько

пиков от сигналов глутамина и глутамата - Glx. Лактаты и липиды в тканях головного мозга у детей без патологии ЦНС не определялись.

Таким образом для определения относительной концентраций таких метаболитов, как NAA, Cho, Cr, ml, Glx и их соотношений наилучшим методом была программа PRESS с TE = 60мс.

При анализе полученных данных, было установлено, что наибольшие значения N-ацетиласпартата (NAA/Cr) наблюдались в области префронтальной коры и постцентральных извилин с обеих сторон; холин (Cho/Cr) в области префронтальной коры, постцентральных извилин и гиппокампах с обеих сторон. Наименьшие значения N-ацетиласпартата (NAA/Cr) наблюдались во внутренней капсуле с обеих сторон, в области височной доли справа и гиппокампа справа; холин (Cho/Cr) во внутренней капсуле с обеих сторон и в височных долях с обеих сторон. Соотношение концентраций мио-инозитол (ml/Cr) несколько снижено в височных долях и гиппокампах с обеих сторон, и равномерно распределяются в других исследуемых областях головного мозга. Соотношение концентраций глутамин/глутамат (Glx/Cr) несколько снижено во внутренней капсуле с обеих сторон, и равномерно распределяются в других исследуемых областях головного мозга. Разница между концентрациями нейрометаболитов в полушариях головного мозга была незначительная.

Таким образом, для получения достоверных результатов исследования протонной магнитно-резонансной спектроскопии была стандартизирована и оптимизирована методика с выбором необходимого TE и достижением максимальной однородности магнитного поля и подавления воды.

Результаты изучения возможности использования мультивоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии методом PRESS у детей с расстройствами нейропсихического развития.

У детей с атипичным аутизмом и умственной отсталостью выявлены значимые альтерации метаболизма в головном мозге: в области префронтальной коры отмечается снижение соотношений концентраций NAA/Cr, ml/Cr, Glx/Cr, увеличение Cho/Cr и незначительное повышение Cho/NAA; в области

постцентральных извилин отмечается снижение соотношений концентраций NAA/Cr, ml/Cr и Glx/Cr; в области внутренней капсулы отмечается снижение соотношения концентраций NAA/Cr и увеличение Cho/Cr; в области височных долей отмечается снижение соотношения концентраций NAA/Cr, увеличение Cho/Cr с обеих сторон и снижение соотношения концентраций Glx/Cr только справа; в области гиппокампов с обеих сторон отмечается снижение соотношения концентраций NAA/Cr, увеличение Cho/Cr и незначительное повышение Cho/NAA с обеих сторон и снижение соотношения концентраций Glx/Cr только справа.

При фокальной височной эпилепсией и выраженной задержкой речи были выявлены значимые изменения метаболизма в головном мозге: в префронтальной коре с обеих сторон отмечается увеличение соотношения концентраций Cho/Cr и снижение Glx/Cr; в области постцентральных извилин отмечается снижение соотношения концентраций NAA/Cr справа и увеличение Cho/Cr с обеих сторон; в области внутренней капсулы с обеих сторон отмечается снижение соотношения концентраций NAA/Cr и увеличение Cho/Cr; в области височных долей отмечается снижение соотношений концентраций NAA/Cr, Glx/Cr справа и увеличение Cho/Cr с обеих сторон; в области гиппокампов отмечается снижение соотношения концентраций NAA/Cr, увеличение Cho/Cr, Cho/NAA с обеих сторон и повышение соотношения концентраций ml/Cr только справа.

При фокальной височной эпилепсией и полной/частичной сохранностью речевой функции были выявлены значимые изменения метаболизма в головном мозге: в области височной доли справа отмечается снижение соотношения концентраций NAA/Cr; в области гиппокампа справа отмечается снижение соотношения концентраций NAA/Cr, увеличение Cho/Cr и ml/Cr.

У детей при когнитивной эпилептиформной дезинтеграцией выявлены значимые альтерации метаболизма в головном мозге: в префронтальной коре с обеих сторон отмечается увеличение соотношения концентраций Cho/Cr и уменьшение Glx/Cr; в области постцентральных извилин с обеих сторон отмечается увеличение соотношения концентраций Cho/Cr; в области внутренней

капсулы с обеих сторон отмечается увеличение соотношения концентраций Cho/Cr; в области височных долей с обеих сторон отмечается снижение соотношения концентраций NAA/Cr, увеличение Cho/NAA, Cho/Cr и снижение Glx/Cr; в области гиппокампов с обеих сторон отмечается увеличение соотношения концентраций Cho/Cr и уменьшение NAA/Cr.

Результаты шкальной оценки психического развития и профиля поведенческой активности детей с атипичным аутизмом и умственной отсталостью

Было проанкетированы родители 25 детей с диагнозом атипичный аутизм и умственной отсталостью. Дети были в возрасте от 2 до 10 лет, средний возраст составил  $5,28 \pm 0,65$  лет. Из них было 18 мальчика и 7 девочек. Средний возраст мальчиков  $5,6 \pm 0,72$  и девочек  $4,2 \pm 0,82$  лет.

Была проведена статистическая обработка полученных данных и корреляционный анализ с показателями нейрометаболизма, определенными в тканях головного мозга у опрошенных пациентов при помощи мультिवоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии. Корреляционные связи между концентрацией метаболитов в различных отделах головного мозга и клиническими проявлениями аутизма согласно шкалам АТЕС и NCBRF. Выявлены следующие взаимосвязи

В ходе нашего исследования выявлены многочисленные ранговые корреляционные связи по Спирмену между: относительной величиной NAA и шкалой «Сенсорные навыки и познавательные способности» в префронтальной коре справа ( $\rho=0,5$ ) и слева ( $\rho=0,5$ ), шкалой «Здоровье, физическое развитие, поведение» в прецентральных извилинах справа ( $\rho=0,5$ ) и слева ( $\rho=0,6$ ), шкалой «Социализация» в височной доле справа ( $\rho=0,8$ ) и слева ( $\rho=0,5$ ), шкалой «Речь, язык, коммуникация» в правой височной доле ( $\rho=-0,6$ ). Таким образом, установленные закономерности отражают прямую связь уровня N-ацетиласпартатного метаболизма билатерально в префронтальной коре с развитием таких способностей у ребенка, как осознание смысла происходящих событий, понимание объяснений взрослых, совершение инициативных действий,

исследо-вательская и игровая активность, выявляемых с помощью шкалы «Сенсорные навыки и познавательные способности».

Билатерально в височных долях уровень N-ацетиласпартата оказался сопряжен с дефицитом навыков общения, включая неумение поддерживать зрительный контакт, реагировать на появление взрослых, отзываться на обращение, использовать указательный жест (шкала «Социализация»).

Относительная концентрация N-ацетиласпартата имеет обратные соотношения со значениями шкалы «Податливость/спокойствие» в префронтальной коре справа ( $\rho=-0,5$ ) и слева ( $\rho=-0,6$ ), то есть с проявлениями «позитивного» поведения согласно методике NCBRF. Вопросы шкалы «Податливость/спокойствие» исследуют такие поведенческие навыки, как умение выполнять требования взрослых, слушаться их, сохранять контроль за своей активностью. Выявленные закономерности наряду с описанными ранее для шкалы «Здоровье, физическое развитие, поведение» еще раз подтверждают отрицательное влияние NAA-метаболизма на поведенческий профиль пациентов с аутизмом.

Выявлены значимые корреляционные связи по Спирмену: отрицательные корреляционные связи между величиной концентрации холина и шкалой «Социальная адаптивность» в постцентральной извилине справа ( $\rho=-0,5$ ) и слева ( $\rho=-0,5$ ). В отношении шкалы «Податливость/спокойствие» получены разные корреляционные связи в разных долях мозга: прямая — в префронтальной коре справа ( $\rho=0,6$ ), обратная — в префронтальной коре слева ( $\rho=-0,5$ ). То есть дефицит навыков взаимодействия у детей с РАС (пункты шкалы «Социальная адаптивность») обусловлен повышением концентрации холина билатерально в постцентральных извилинах, а способность к поведенческому контролю (шкала «Податливость/спокойствие») зависит от его локализации в префронтальной коре: правостороннее связано с сохранностью поведенческого контроля, а левостороннее повышение с дефицитом поведенческого контроля.

Были выявлены прямые связи высокой концентрации холина в постцентральной извилине справа с тревожными переживаниями ( $\rho=0,5$ ) (шкала «Беспокойство/ тревога») и выраженностью таких облигатных проявлений

аутизма, как стереотипии и самоповреждения ( $\rho=0,5$ ). В то же время уровень метаболизма холина имел отрицательную связь со шкалой «Изоляция/ритуалы» в правой височной доле ( $\rho=-0,5$ ), а также выявлены многочисленные прямые и обратные взаимосвязи относительной концентрации холина с симптомами тревоги, стереотипиями, самоповреждениями, ритуалами и территориальным уединением.

Метаболизм холина обнаруживает связь с клиническими проявлениями расстройства аутистического спектра в более обширных участках головного мозга, охватывающих по сравнению с N-ацетиласпаратом не только префронтальную кору, но и постцентральные извилины, и с более выраженными билатеральными различиями.

Выявлены значимые корреляционные связи: умеренные отрицательные связи между соотношением относительных концентраций Cho/NAA и коммуникативно-речевыми показателями (шкала «Речь, язык, коммуникация») в правых прецентральной ( $\rho=-0,5$ ) и постцентральной извилинах ( $\rho=-0,5$ ).

Показатель соотношения относительных концентраций Cho/NAA отрицательно коррелировал со шкалой «Изоляция/ритуалы», как в правой височной доле ( $\rho=-0,6$ ), так и в левой ( $\rho=-0,5$ ). Данный результат, видимо, связан с повышением концентрации холина.

Выявленная прямая корреляционная связь между Cho/NAA в правой постцентральной извилине и значениями шкалы «Беспокойство/тревога» ( $\rho=0,5$ ), также совпадает с ранее полученными закономерностями холинового метаболизма в том же отделе мозга.

Выявлены взаимоотношения уровня метаболитов головного мозга и клинических проявлений на основании шкальных оценок у пациентов с более узкими критериями отбора. Установлена преимущественная локализация нарушений ацетиласпаратного метаболизма при коммуникативных нарушениях (билатерально в височных долях), когнитивных, поведенческих и соматических проявлениях (билатерально в префронтальных отделах). Повышенный метаболизм холина определяет дефицит навыков взаимодействия в обеих

постцентральных извилинах с билатеральными различиями и влияет на поведенческий контроль в префронтальной коре. «Позитивные» формы поведения оказались прямо связаны с величиной N-ацетиласпартата и обратно – с концентрацией холина. Выраженность «негативных» форм поведения была обратно связана с концентрацией N-ацетиласпартата и с концентрацией холиновых метаболитов в височных долях, и прямо связана с концентрацией холиновых метаболитов в постцентральной коре.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное диссертационное исследование позволило выявить и описать значимые изменения нейрометаболизма в тканях головного мозга у детей с расстройствами нейropsychического развития.

С помощью мультивоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии можно получить ценные, прижизненные данные метаболических измерений в тканях головного мозга, и тем самым обрести дополнительную диагностическую информацию по развитию и течению таких заболеваний, как аутизм, некоторые формы эпилепсии и когнитивная эпилептиформная дезинтеграция.

Таким образом, мультивоксельная протонная магнитно-резонансная спектроскопия методом PRESS является современным высокоэффективным инструментом, позволяющим изучить соотношение концентраций метаболитов в головном мозге в норме и при различных расстройствах нейropsychического развития у детей, и должна быть использована в повседневной клинической практике.

## ВЫВОДЫ

1. Оптимизированная методика мультивоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии должна включать в себя использование программы PRESS с подавлением H<sub>2</sub>O – Multiple Optimizations Insensitive Suppression Train

(MOIST) при TE = 60 мс, TR = 5000мс, что позволяет улучшить диагностику расстройств нейropsychического развития у детей.

2. У детей с расстройствами нейropsychического развития выявлены значимые корреляционные связи ( $p < 0.05$ ) между изменениями ацетиласпартатного, холинового и глутаминового метаболизмов в различных структурах головного мозга (префронтальная кора, постцентральные извилины, внутренние капсулы, височные доли и гиппокампы).

3. У детей с атипичным аутизмом и умственной отсталостью было характерно снижение соотношений концентраций mI/Cr, Glx/Cr в префронтальной коре с обеих сторон ( $p < 0.05$ ); снижение соотношений концентраций mI/Cr и Glx/Cr в области постцентральных извилин с обеих сторон ( $p < 0.05$ ); снижение соотношения концентраций Glx/Cr в области височных долей справа ( $p < 0.05$ ); и снижение соотношения концентраций Glx/Cr в области гиппокампов справа ( $p < 0.05$ ).

4. У детей с фокальной височной эпилепсией и выраженной задержкой речи было характерно снижение соотношения концентрации Glx/Cr в префронтальной коре с обеих сторон ( $p < 0.05$ ); снижение соотношения концентрации Glx/Cr в области височной доли справа ( $p < 0.05$ ); повышение соотношения концентрации mI/Cr в области гиппокампа справа ( $p < 0.05$ ).

5. У детей с когнитивной эпилептиформной дезинтеграцией было выявлено уменьшение соотношения концентрации Glx/Cr в префронтальной коре с обеих сторон ( $p < 0.05$ ); снижение соотношения концентрации Glx/Cr в области височных долей с обеих сторон ( $p < 0.05$ ).

6. Установлены статистически значимые взаимосвязи ( $p < 0.05$ ) между относительными концентрациями нейрометаболитов и их соотношениями в разных отделах мозга с различными составляющими расстройств нейropsychического развития у детей. Так, изменения ацетиласпартатного метаболизма было характерно для коммуникативных нарушений билатерально в височных долях, а когнитивные, поведенческие и соматические составляющие нарушений нейropsychического развития билатерально в префронтальных

отделах. Усиленный холиновый метаболизм определяет дефицит навыков взаимодействия в обеих постцентральной извилине и обнаруживает билатеральные различия во влиянии на поведенческий контроль в префронтальной коре.

7. Выявлены многочисленные прямые и обратные взаимосвязи ( $p < 0.05$ ) уровней N-ацетиласпартата и холина с нарушениями функции речи, симптомами тревоги, стереотипиями, самоповреждениями, ритуалами и территориальным аутистическим уединением в постцентральных извилинах. Установленные многочисленные закономерности между аномальной активацией префронтальной коры, височных долей и нейрональной дисфункцией у детей с расстройствами нейропсихического развития аутистического типа.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с задержкой сроков психического развития и нарушениями речи рекомендовано выполнение высокопольной МРТ с мультिवоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии и последующей оценкой соотношений относительной концентрации нейрометаболитов в префронтальной коре, постцентральных извилинах, внутренней капсуле, височных долей и гиппокампов.

2. Для проведения протонной магнитно-резонансной спектроскопии рекомендовано использовать методику мультिवоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии, включающую в себя программу PRESS с подавлением H<sub>2</sub>O – Multiple Optimizations Insensitive Suppression Train (MOIST) при TE = 60 мс, при TR = 5000мс.

3. Для пациентов с диагностированными расстройствами аутистического спектра рекомендовано использовать клинические рейтинговые шкалы: «The Autism Treatment Evaluation Checklist» и «The Nisonger Child Behavior Rating Form, NCBRF», которые позволяют определить тяжесть поведенческих и когнитивных нарушений.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с более широким внедрением в клиническую практику мультивоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии для более детального изучения характера изменений нейрометаболизма в тканях головного мозга у детей с расстройствами нейropsychического развития в процессе жизни и оценки эффективности методов лечения и коррекции функции речи.

Кроме того, метод мультивоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии может быть использован и при других неврологических и психических расстройствах для выявления патогномичных признаков заболеваний, сопровождающихся задержкой психического и речевого развития с целью улучшения ранней диагностики и уточнения патогенеза подобных проявлений.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сергеев, А.М. исследования головного мозга у детей с расстройствами аутистического спектра при помощи протонной магнитно-резонансной спектроскопии» / А.М. Сергеев, А.В. Поздняков, Д.О. Иванов [и др.] // **Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 66-75.**

2. Сергеев, А.М. Метаболические изменения в головном мозге у детей с когнитивной эпилептиформной дезинтеграцией, выявленные с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии / А.М. Сергеев, А.В. Поздняков, Э.Э. Атаманова [и др.] // **Лучевая диагностика и терапия. – 2021. - Т12, № 2. – С. 36-40.**

3. Сергеев, А.М. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия у детей с задержкой психоречевого развития, ассоциированной с фокальной височной эпилепсией / А.М. Сергеев, А.В. Поздняков, С.В. Гречаный [и др.] // **Педиатр. – 2021. – Т. 12, № 6. – С. 27-34.**

4. Сергеев, А.М. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия у детей с атипичным аутизмом, сочетающимся с синдромом психомоторной

расторженности / С.В. Гречаный, Л.Р. Суф Эль-Жил, А.М. Сергеев [и др.] // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 11-2. – С. 12-18.**

5. Сергеев, А. М. Возможности протонной магнитно-резонансной спектроскопии методом Press в диагностике аутизма у детей / А. М. Сергеев, А. В. Поздняков // *Forcipe. – 2019. – Т. 2, № S3. – С. 48.*

6. Сергеев, А. М. Возможности протонной магнитно-резонансной спектроскопии у детей с задержкой психоречевого развития и фокальной височной эпилепсией / А. М. Сергеев, А. В. Поздняков // *Forcipe. – 2021. – Т. 4, № S2. – С. 130.*

7. Сергеев, А. М. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия у детей с задержкой психоречевого развития, обусловленной фокальной височной эпилепсией / А. М. Сергеев, А. В. Поздняков, О. Ф. Позднякова // *Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – S(13). – С. 32-33.*

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КЭД – когнитивная эпилептиформная дезинтеграция

РАС – расстройства аутистического спектра

АТЕС – The Autism Treatment Evaluation Checklist. Опросник для оценки эффективности лечения аутизма.

CHESS – Chemical-shift-selective saturation – метод подавления воды при протонной магнитно-резонансной спектроскопии

MOIST – Multiple Optimizations Insensitive Suppression Train – метод подавления воды при протонной магнитно-резонансной спектроскопии

NCBRF – The Nisonger Child Behavior Rating Form. Опросник для оценки поведенческих нарушений у детей с аутизмом.

PRESS – Point Resolved Spectroscopy – один из методов протонной магнитно-резонансной спектроскопии являются методы

STEAM – Stimulated Echo Acquisition Mode – один из методов протонной магнитно-резонансной спектроскопии являются методы