

РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МРТ В ВЫЯСНЕНИИ ПРИРОДЫ ЗАДЕРЖКИ РЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

DOI: 10.17691/stm2019.11.3.09

УДК 616.89–008.444.4:616–073.756.8

Поступила 24.04.2019 г.



Е.А. Клюев, аспирант кафедры лучевой диагностики;
Г.Е. Шейко, к.м.н., ассистент кафедры медицинской реабилитации;
М.Г. Дунаев, младший научный сотрудник отделения функциональной диагностики Университетской клиники;
С.А. Абрамов, зав. отделением анестезиологии и реанимации Института педиатрии Университетской клиники;
В.В. Дворянинова, ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии; младший научный сотрудник отделения функциональной диагностики Университетской клиники;
О.В. Баландина, руководитель Университетского центра психологии и развития детей;
Н.Н. Карякин, д.м.н., ректор;
А.Н. Белова, д.м.н., профессор, зав. отделением функциональной диагностики Университетской клиники;
зав. кафедрой медицинской реабилитации

Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1,
Н. Новгород, 603005

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой нарушения психического развития, которые характеризуются сложностями социального взаимодействия, а также стереотипными и повторяющимися формами поведения. Нередко они сопровождаются нарушениями речи, интеллекта и адаптивного поведения. Патогенез РАС остается еще малоизученным. МРТ и ее новейшие модальности являются современными диагностическими методами, позволяющими изучить анатомические, метаболические и функциональные особенности развития головного мозга при данной патологии.

Цель исследования — оценить возможности функциональной МРТ (фМРТ) в выяснении патофизиологических механизмов задержки развития речи при РАС.

Материалы и методы. Дан краткий обзор международных исследований и представлены собственные результаты обследования с помощью фМРТ 6 детей дошкольного возраста с одной из форм РАС — ранним детским аутизмом и нарушениями речи, а также 6 детей группы сравнения без аутизма, не имевших речевых нарушений, с применением блоковой парадигмы на восприятие речи.

Результаты. У всех детей с сохранным речевым развитием выявлена двусторонняя симметричная активация коры верхних височных извилин, распространяющаяся по протяженности всей извилины, тогда как у детей с аутизмом наблюдалось латерализованное и ограниченное вовлечение слуховой коры. Анестезия севофлюраном не влияла на характер активации слуховой зоны.

Заключение. Продемонстрирована возможность использования фМРТ с применением парадигмы на понимание речи для изучения индивидуальных особенностей функционирования головного мозга детей с детским аутизмом. Выявленные объективные инструментальные признаки отличия активности головного мозга у пациентов по сравнению со здоровыми детьми позволяют рассматривать данные фМРТ как потенциальный биомаркер этого заболевания. Показана возможность такого исследования под общей анестезией, что увеличивает доступность его проведения в группе пациентов с детским аутизмом.

Ключевые слова: аутизм; расстройства аутистического спектра; РАС; магнитно-резонансная томография; функциональная МРТ; речевое развитие.

Как цитировать: Kluev E.A., Sheyko G.E., Dunayev M.G., Abramov S.A., Dvoryaninova V.V., Balandina O.V., Karyakin N.N., Belova A.N. The role of functional MRI in understanding the origin of speech delay in autism spectrum disorders. *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2019; 11(3): 66–74, <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.3.09>

Для контактов: Клюев Евгений Александрович, e-mail: eugenekluev@yandex.ru

The Role of Functional MRI in Understanding the Origin of Speech Delay in Autism Spectrum Disorders

E.A. Kliuev, PhD Student, Department of Radiological Diagnostics;
G.E. Sheyko, MD, PhD, Assistant, Department of Medical Rehabilitation;
M.G. Dunayev, Junior Researcher, Department of Functional Diagnostics, University Clinic;
S.A. Abramov, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Institute of Pediatrics, University Clinic;
V.V. Dvoryaninova, Assistant, Department of Psychiatry and Medical Psychology; Junior Researcher, Department of Functional Diagnostics, University Clinic;
O.V. Balandina, Head of the University Center of Psychology and Children Development;
N.N. Karyakin, MD, DSc, Rector;
A.N. Belova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Functional Diagnostics, University Clinic; Head of the Department of Medical Rehabilitation

Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Autism spectrum disorders (ASD) are disorders of psychic development characterized by the difficulties of social interaction and stereotyped and repetitive patterns of behavior. Rather often they are accompanied by disturbances of speech, intelligence, and adaptive behavior. Pathogenesis of ASD is still poorly studied. MRI with its latest modalities is a modern diagnostic method enabling medical providers to evaluate structural, metabolic, and functional features of brain development in this pathology.

The aim of the study was to assess the capabilities of functional MRI (fMRI) in determining pathophysiological mechanisms of delay in speech development in ASD.

Materials and Methods. A brief review of international studies is given in the article. Our own results of examining 6 preschool children with one of the ASD forms — early childhood autism and speech disorders, and 6 children of the comparison group without autism and language disturbances are also presented using fMRI and a block design paradigm to analyze speech perception patterns.

Results. In all children with normal speech development, bilateral symmetric spread of activation along the cortex of the entire superior temporal gyri was revealed whereas children with autism showed lateralized and limited involvement of the auditory cortex. Sevoflurane anesthesia did not influence the character of auditory zone activation.

Conclusion. The possibility of using fMRI with application of the paradigm for speech understanding to study the individual features of brain functioning in children with autism has been demonstrated. The revealed objective instrumental signs of brain activity differences in the children with autism compared to the healthy children allow the fMRI data to be considered as a potential biomarker of this disease. It has also been shown that the possibility to carry out this examination under general anesthesia makes it more acceptable and convenient for patients with childhood autism.

Key words: autism; autism spectrum disorders; ASD; magnetic resonance imaging; functional MRI; speech development.

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой группу дезинтегративных нарушений психического развития и характеризуются снижением способности человека к социальному взаимодействию и коммуникации, а также стереотипным поведением [1, 2]. К группе РАС относятся такие нозологические формы, как детский аутизм (ДА), атипичный аутизм, синдром Аспергера и др. В последние годы во всем мире наблюдается рост распространенности РАС, что вызывает увеличение числа научных работ, посвященных изучению этиологии и патогенеза данных расстройств; тем не менее природа заболеваний этой группы до сих пор остается не вполне понятной [1].

Одной из гипотез, касающихся патогенеза РАС, является гипотеза о роли дефицита синаптической пере-

дачи, детерминированного генетическими факторами и приводящего как к анатомическим нарушениям микроструктуры коры головного мозга, так и к дисфункции его нейронных сетей [3, 4]. При заболеваниях этой группы наблюдается нарушение кортикальных взаимосвязей между различными отделами головного мозга; в связи с этим применительно к РАС даже стали использовать термин «синдром разобщенного развития» (developmental disconnection syndrome) [5]. Однако соотношения между церебральными функциями, структурой и связями при различных формах аутизма и РАС до сих пор остаются мало изученными [6, 7]. Нейровизуализационные исследования способствуют пониманию структурных и функциональных нарушений развития головного мозга при РАС [8].

Магнитно-резонансная томография является одним из самых перспективных методов неинвазивного из-

учения головного мозга лиц с РАС [9]. Больше всего информации в отношении данного заболевания несет, несомненно, функциональная МРТ (фМРТ).

Метод фМРТ позволяет косвенно оценить степень функциональной активности на основании изменения кровотока в различных отделах головного мозга [10]. Усиление метаболизма в возбужденных областях приводит к снижению соотношения концентраций дезоксигенированного гемоглобина (парамагнетика) и оксигенированного гемоглобина (диамагнетика), что проявляется в резкой смене магнитных свойств, т.е. колебаниями BOLD-сигнала (blood oxygen level-dependent). Этот параметр оценивается для каждого исследуемого вокселя отдельно, а затем на основании схожести временных и частотных характеристик между всеми имеющимися вокселями программно выделяются области с более активным кровообращением, т.е. участвующие в выполнении исследуемой функции [10–12].

Активность различных участков оценивается как при выполнении пациентом активирующего задания, т.е. парадигмы, методом связанной с заданием фМРТ (task-based fMRI), так и без предъявления парадигм, т.е. в состоянии покоя, методом функциональной МРТ покоя, фМРТп (resting-state fMRI) [13]. Активирующие задания заключаются в представлении визуальных, звуковых и тактильных стимулов, на которые исследуемый реагирует определенным образом, активно или пассивно; в результате картируются зоны, вовлекаемые в выполнение исследуемой функции. При регистрации фМРТп парадигмы отсутствуют, обследуемый должен находиться в максимально расслабленном состоянии, что позволяет визуализировать базальную активность мозга и взаимосвязь (коннективность) его различных участков между собой [14]. Взаимосвязь когнитивных процессов и функциональной активности головного мозга дает основание предполагать, что показатели фМРТ могли бы служить информативными биомаркерами РАС [6, 15].

При исследовании пациентов с РАС методом связанной с заданием фМРТ возможно картировать зоны, участвующие в выполнении большого количества функций: от восприятия боли [16, 17] до принятия социально-значимых решений [18–20]. Поскольку базовыми характеристиками РАС являются нарушения способности к общению и специфические поведенческие паттерны, при проведении фМРТ с предъявлением парадигм у лиц с заболеваниями этой группы акцент обычно делается именно на этих функциях, при этом необходимо принимать во внимание возрастные изменения работы головного мозга [6, 15, 21]. К «социальным» зонам мозга (участкам, играющим центральную роль в распознавании намерений окружающих и в социальной интеграции) относятся верхняя височная борозда с прилегающими зонами, миндалина, нижняя лобная извилина, медиальная префронтальная кора [21, 22]; поэтому фМРТ-исследования при аутизме преимущественно

сфокусированы на изменении активности именно этих участков мозга [6, 15].

Детальному анализу результатов фМРТ при аутизме посвящены несколько системных обзоров [6, 15, 21, 23]. Практически все авторы обнаруживают различия функциональных церебральных связей у лиц с различными формами аутизма и у здоровых людей, однако результаты исследований нередко оказываются противоречивыми. Несмотря на разнородность находок фМРТ при РАС, к общим тенденциям относятся выявление гипоактивации «социальных» зон у детей и взрослых, страдающих такими расстройствами, и наличие aberrantных связей между такими структурами, как нижняя и средняя лобные извилины, передняя поясная кора, базальные ганглии [15].

Одним из наиболее типичных проявлений РАС является нарушение способности поддерживать речевой контакт с другими лицами, что приводит к дефициту общения [1, 24]. Существует значительное число работ, посвященных выяснению нейронных механизмов задержки речевого развития при заболеваниях этой группы с помощью фМРТ [25, 26]. Продемонстрировано, что коммуникативные расстройства при РАС ассоциированы с различными паттернами латерализации речевых функций со снижением синхронизации тех областей мозга, которые обычно участвуют в организации речи, и, наоборот, с рекрутированием обычно не участвующих в процессах речи зон мозга [15].

Так, фМРТ-исследование, проведенное учеными из США [27], показало, что у подростков с аутизмом те участки коры, которые считаются ответственными за речь и пространственную ориентацию, оказались менее синхронизированными, чем у здоровых лиц, при выполнении заданий на распознавание смысла написанных на экране предложений. Молодые люди с РАС использовали преимущественно визуальные, а не речевые стратегии, при этом у них наблюдалась гипоактивация левой нижней лобной, левой средней лобной и левой угловой извилин в сравнении с группой контроля. В работе ученых из Южной Кореи [28] количественно оценивалась степень сосредоточенности связей в зонах речевого анализатора. У пациентов с РАС этот показатель оказался ниже, чем в группе контроля, что, по мнению авторов, свидетельствовало о нарушении коннективности в речевых зонах.

А.Т. Wang и соавт. [25] исследовали способность детей с высокофункциональным аутизмом понимать шутки. У этих детей, в отличие от здоровых, попытки понять менталитет обращенных к ним высказываний сопровождалась гиперактивацией правой нижней лобной извилины и обеих височных областей. Авторы предположили, что дети с аутизмом прилагают больше усилий для интерпретации смысла слов, что находит отражение в повышенной функциональной активности соответствующих зон речевого анализатора.

Схожие результаты были получены при исследовании

довании понимания метафор (у пациентов с РАС выявлялась гиперактивация в таламусе, средней височной и средней затылочной извилинах [29]), а также при изучении синтеза синонимов (испытуемые показали более быструю реакцию на задание, что проявилось в более выраженной активации дополнительных речевых зон; при этом отмечалась менее выраженная левосторонняя латерализация по сравнению со здоровыми детьми из группы сравнения [30]). Предполагается, что при обычном речевом общении в мозге ребенка с РАС происходит рекрутирование тех нейронных связей, которые в норме бывают задействованы лишь при выполнении заданий, требующих повышенного внимания [26].

Авторы системных обзоров отмечают значительную вариабельность находок при исследовании речевого анализатора у детей с РАС методом фМРТ [6, 15, 21, 23]. Активность релевантных участков коры может быть ниже, чем у здоровых, но может быть и выше, что объясняется чрезмерным перенапряжением ресурсов мозга для выполнения простых задач. Зоны активации могут быть расположены типичным образом или могут быть латерализованы в определенном полушарии; в некоторых случаях активируются дополнительные участки коры, что определяется рядом факторов. Так, например, картирование нейронных сетей внутри группы лиц с РАС обнаруживает различия между полами [31].

Таким образом, литературные данные подтверждают большие возможности фМРТ в выявлении аномального функционирования головного мозга при РАС и в то же время свидетельствуют о значительных различиях получаемых разными авторами данных. Большая разнородность представленных результатов может быть связана с различиями в протоколах исследований, с малочисленностью групп обследованных, с неоднородностью патогенетических механизмов различных форм аутизма у конкретных людей внутри общей группы РАС [15, 32].

Для того, чтобы данные фМРТ можно было использовать в целях индивидуального прогноза развития РАС и коррекции заболевания, необходимо определение разных клинических фенотипов РАС и нейровизуализационных паттернов, их характеризующих [7, 33]. Перспективы изучения аутизма с помощью фМРТ связывают с проведением многоцентровых продолженных исследований, с применением единого протокола и формированием однородных по клиническим фенотипам и возрасту групп обследуемых [6, 9, 15, 21, 23].

Отдельное внимание стоит уделить вопросу контактности пациентов с РАС и их неспособности находиться неподвижно длительное время. Высокий уровень беспокойства и двигательной активности у многих пациентов с заболеваниями этой группы вынуждает проводить процедуру фМРТ с использованием различных методов седации: от выполнения фМРТ во сне [34, 35] до применения общей анесте-

зии [36]. В своем обзоре С.У. Tang с соавт. [36] проанализировали результаты фМРТ, выполнявшейся разными исследователями с применением различных седирующих препаратов, таких как пропофол, севофлюран, изофлюран. Суммируя общий опыт, исследователи пришли к выводу, что степень седации оказывает влияние на получение BOLD-сигнала, подавляя активность в некоторых отделах коры головного мозга. В исследовании М. Гемта и соавт. [37] было продемонстрировано, что применение пропофола оказывало влияние на восприятие речи. Это проявлялось в ограничении зон активации в области зоны Вернике и отсутствии активации в зоне Брока. Менее распространенная активация релевантных зон коры при сохранении в то же время активности в основных нейронных сетях отмечалась и при проведении фМРТ под общей анестезией [38]. Таким образом, анестезия позволяет проводить фМРТ неконтактным пациентам, однако при этом возникает несколько ограничений: во-первых, исключается использование парадигм, основанных на активном ответе исследуемого; во-вторых, присутствует определенная модификация собственно области активации. Тем не менее принципиальная возможность регистрации активности головного мозга методом МРТ у ребенка в состоянии наркоза свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данной проблемы с целью оптимального подбора концентрации препаратов и методики их введения для получения максимально близких к бодрствующему состоянию показателей активности головного мозга.

Целью нашей работы явилось выявление различий между нейрональной активностью головного мозга, зарегистрированной методом фМРТ при предъявлении парадигмы на восприятие речи, у детей дошкольного возраста с РАС и у детей, не имевших нарушений речевого развития.

Материалы и методы

Функциональная МРТ была проведена 6 детям (5 мальчиков и 1 девочка) с ДА в возрасте от 3 лет 10 мес до 6 лет 8 мес; 4 ребенка были правшами, 1 — левшой, 1 — амбидекстром. Все обследованные дети имели существенное недоразвитие экспрессивной речи и испытывали затруднения в понимании речи, обращенной к ним. На основании анамнестических сведений и данных клинического осмотра им был установлен диагноз «детский аутизм» (F-84.0 по МКБ-10). Диагноз был подтвержден результатами исследования согласно Плану диагностического обследования при аутизме (Autism diagnostic observation schedule 2, или ADOS-2), который позволяет оценить выраженность проявлений этого заболевания у ребенка. В результате такого обследования была определена диагностическая категория ADOS-2 («аутизм», «спектр аутизма» или «нет аутизма»), а также выраженность проявлений аутизма у ребенка в рам-

ках диагностической категории в сравнении с детьми со сходным уровнем развития речи (высокая, умеренная, низкая, минимальная/отсутствие симптомов). В данном исследовании у 3 из 6 детей согласно классификации ADOS-2 установлена диагностическая категория «аутизм» с высокой степенью выраженности проявлений; у 2 — «аутизм», степень выраженности проявлений — умеренная; в одном случае — «спектр аутизма» с умеренной выраженностью проявлений. В группу сравнения вошли 6 детей без аутизма (4 мальчика и 2 девочки) в возрасте от 3 лет 10 мес до 7 лет. Эти дети не имели задержек речевого развития и/или когнитивной дисфункции, 4 из них были правшами, 1 — левшой, 1 — амбидекстром.

Исследования были проведены после одобрения Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета и с письменного информированного согласия родителей.

Магнитно-резонансную томографию выполняли на томографе Magnetom Essenza 1,5 T (Siemens, Германия) с применением 8-канальной поверхностной катушки для головы. Структурные изображения целого мозга были получены со следующими параметрами: T1 MPR (multiplanar reconstruction) в сагитальной плоскости; время повторения (time repetition, TR) — 2160 мс; время эха (time echo, TE) — 5,26 мс; угол наклона (flip angle, FA) — 15; поле обзора (field of view, FOV) — 256 мм; матрица — 256×256; размер вокселя — 1×1×1 мм; время сканирования — 4 мин 25 с. Для фМРТ использовалась T2* эхо-планарная последовательность; время повторения TR — 3000 мс; время эха TE — 54 мс; угол наклона FA — 90; поле обзора FOV — 192 мм; матрица — 64×64; разрешение среза — 3×3 мм; количество аксиальных срезов — 25, толщина — 4 мм, расстояние между срезами — 1 мм; количество повторений — 90; время исследования — 4 мин 36 с. Общее время исследования составляло около 25 мин.

При проведении фМРТ применялась блоковая парадигма. Она состояла из 9 блоков длительностью по 30 с по схеме Ф–А–Ф–А–Ф–А–Ф–А–Ф, где Ф — фоновое раздражение, А — активация. В качестве базового раздражителя использовали тоны разной высоты, в качестве стимуляции — запись сказки, прочитанной матерью. Голос матери в данном случае был использован с целью максимально заинтересовать и вовлечь ребенка в исследование. Звуковая стимуляция проводилась посредством МРТ-совместимых наушников.

Полученные с помощью фМРТ данные обрабатывали в программе BrainEx 2.2.0 (NordicNeuroLab, Норвегия). В программе автоматически применяли общую линейную модель (general linear model, GLM), коррекцию дисторсии, движений и вихревых токов. Эхо-планарные изображения были скорректированы структурными для более точного определения локализации активных зон. В процессе обработки происходило вычленение активности мозга в ответ на предъяв-

ление речевого обращения (сказки) из активности на общий звуковой раздражитель, в качестве которого использовались тоны различной высоты, что теоретически позволяет визуализировать области, ответственные за восприятие речи. В результате для каждого пациента были получены индивидуальные карты нейрональной активности.

Четырем детям (трем — из группы РАС и одному — из группы сравнения), не способным неподвижно находиться в томографе, фМРТ была выполнена с анестезиологическим пособием. Риск анестезии составлял 1–2 по классификации Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists, ASA). Всем детям была выполнена преданаркозная подготовка в виде голодной паузы и постановки венозного катетера. Индукцию общей анестезии проводили в кабинете МРТ посредством МРТ-совместимого наркозного аппарата Dräger Fabius MRI (Dräger, Германия) смесью севофлюрана и кислорода. Ингаляционная форма наркоза препаратом севофлюран позволяет контролировать степень седации и, соответственно, предъявлять стимулы в момент пробуждения и выхода из наркоза.

При погружении пациентов в наркоз обязательным условием было присутствие родителей. Поддержание анестезии осуществляли севофлюраном в концентрации 1% об., что соответствует одной минимальной альвеолярной концентрации, с применением надгортанного воздуховода и лицевой маски. Во время проведения процедуры мониторировали частоту дыхания и частоту сердечных сокращений. Несмотря на выбранную низкотоковую ингаляцию, исследования удалось выполнить без артефактов от движения. За 5 мин до начала BOLD-последовательности прекращалась подача севофлюрана и пациент продолжал дышать 100% кислородом через контур наркозного аппарата при газопотоке, соответствующем его минутной вентиляции легких. По окончании фМРТ выход из наркоза происходил на 3–5-й минуте. К 15-й минуте пациенты восстанавливались в полном объеме и могли безопасно покинуть кабинет МРТ.

Результаты

Установлено, что при восприятии речи как дети с ДА, так и дети из группы сравнения демонстрировали нейрональную активацию в верхних височных извилинах (ВВИ) с вовлечением 22-го и/или 41-го полей Бродмана (акустико-гностическая сенсорная зона речи и первичная слуховая зона). Однако паттерн активации в этих группах отличался. У всех детей с нормальным речевым развитием наблюдалась выраженная билатеральная активация, распространявшаяся на всю корковую область ВВИ. В то же время у всех детей с ДА отмечалась латерализация функции восприятия (активизация происходила преимущественно в ВВИ только одного полушария, тогда как во втором полушарии зоны активации в ВВИ были минималь-

ными по выраженности и распространенности либо вообще отсутствовали). У 5 детей с ДА нейрональная активность была латерализована в правой ВВИ, а у одного — в левой. У этого единственного пациента из группы детей с ДА с преимущественно левосторонней нейрональной активацией (правши) экспрессивная речь характеризовалась произнесением коротких стандартных фраз, тогда как у остальных пяти детей способность к фразовой речи отсутствовала. Кроме того, у всех детей этой группы нейрональная активация при восприятии речи была ограниченной, т.е. распространялась не на всю корковую область ВВИ.

Различия характера нейрональной активации при фМРТ между детьми с ДА и детьми без нарушения речевого развития (одно- либо двусторонняя активация ВВИ соответственно) сохранялись и при выполнении фМРТ под анестезией. Однако и у детей с ДА, и у детей с нормальным речевым развитием проведение фМРТ под анестезией сопровождалось некоторым уменьшением площади активизируемой коры.

Приводим краткое описание четырех наблюдений детей из группы сравнения и детей с ДА при отсутствии и при наличии седации во время фМРТ-исследования.

Случай 1. Пациент К., группа сравнения, возраст — 7 лет, правша. Ребенок рос и развивался в соответствии с возрастными нормами. Задержек речевого развития не наблюдалось; фМРТ-обследование проводили без седации. На структурной МРТ не выявлено клинически значимых изменений. При проведении фМРТ определялись активные зоны в ВВИ билатерально (см. рисунок, а).

Случай 2. Пациент Ф., группа пациентов с ДА, возраст — 4,5 года, левша. Ребенок от 2-й беременности (1-я — неразвивавшаяся), протекавшей с угрозой прерывания на всем протяжении беременности и гестозом на сроке 37 нед. Роды выполнены путем кесарева сечения в срок 38 нед. Моторное развитие — без отставания. С рождения был малоэмоциональным, слабо интересовался игрушками, гуление и лепет были неактивными. Слов не произносил, не имитировал действия взрослых, не использовал указательный жест, не обращался с просьбами, с раннего возраста предпочитал предметы, не имевшие игрового значения (веревочки, провода), играл стереотипно, сверстниками не интересовался.

Психический статус на момент исследования: внимание привлекается, но неустойчивое; реагирует на свое имя; речи нет, периодические вокализации в форме мычания; понимает только простые просьбы, их выполняет, но часто требуется несколько повторений; игровая деятельность носит стереотипный характер. К ведущей симптоматике в клинической картине следует отнести отсутствие речи, трудности социального взаимодействия.

Функциональные МРТ-обследования проводили без

седации. На структурной МРТ клинически значимых изменений не выявлено. При фМРТ определялась зона нейрональной активации только в правой ВВИ, ограниченная ее передними отделами (см. рисунок, б).

Случай 3. Пациент Б., группа сравнения, возраст — 3 года 10 мес, правша. Ребенок с 1-месячного возраста наблюдается неврологом с диагнозом «последствия гипоксической перинатальной травмы центральной нервной системы». На момент исследования у пациента отмечалась задержка в моторном развитии, что и послужило основанием к назначению фМРТ головного мозга. Однако отставания речевого развития и познавательной активности у этого ребенка не наблюдалось, признаки аутизма отсутствовали.

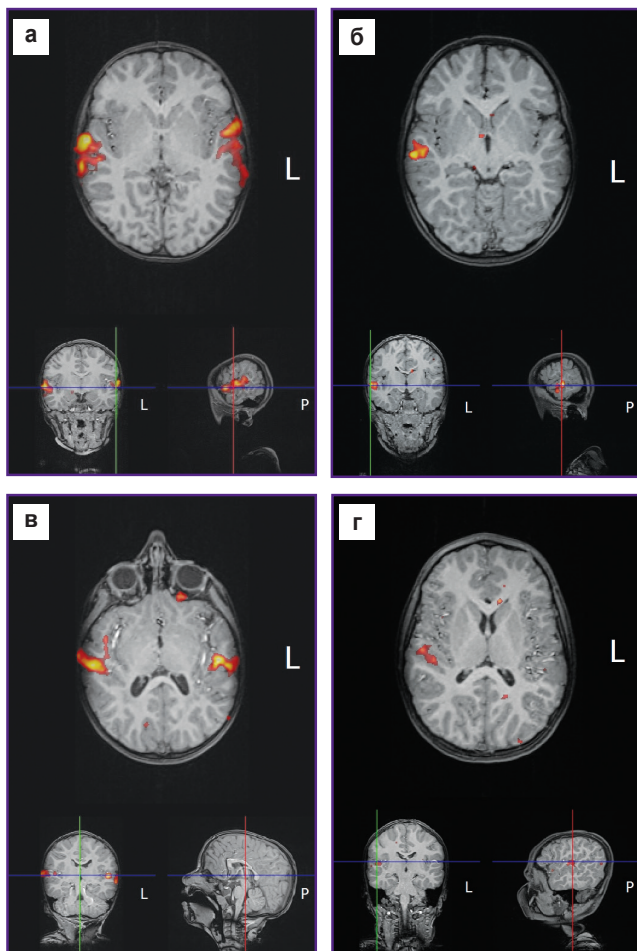
Функциональное МРТ-обследование проводили с седацией. Структурная МРТ выявила картину перивентрикулярных глиозных изменений, по всей вероятности, постгипоксического характера, а также гипогенезию мозолистого тела. При фМРТ определялись билатеральные зоны активации в ВВИ, однако отмечалась ограниченность областей активации, что могло быть связано с эффектом от анестезии (см. рисунок, в).

Случай 4. Пациент М., группа пациентов с ДА, возраст — 6 лет 8 мес, правша. Ребенок от 3-й беременности (1-я беременность — самопроизвольный выкидыш, вторая — внутриутробная гибель плода). Роды прошли на 35-й неделе, зафиксированы длительный безводный период, слабость родовой деятельности. Масса при рождении — 2800 г, длина — 48 см, оценка по шкале Апгар — 7/8.

Моторное развитие происходит без отставания. Нервно-психическое развитие: был эмоциональным, интересовался игрушками, но гуление и лепет слабые, к году речь не появилась, не сформировался указательный жест. С 1,5 до 2 лет постепенно нарастали особенности поведения: перестал реагировать на имя, появились двигательные стереотипии в форме взмахов руками, манежного бега. Не понимал обращенную речь, не выполнял инструкций. Не проявлял интереса к сверстникам. Первые слова стал говорить с возраста 5 лет. Сохранялась гиперактивность и двигательные стереотипии.

На момент обследования: в речи небольшое количество отдельных слов, которые спонтанно практически не использует, может выразить просьбу (например, «хочу пить») по настоянию матери, самостоятельно с помощью слов не просит. Звукопроизношение и ритм речи нарушены, большая часть произносимых слов — эхоталии. Практически постоянно вокализует (издает странные монотонные звуки, не являющиеся словами или подобием слов), не использует эти вокализации для коммуникации.

На структурной МРТ клинически значимых изменений не обнаружилось. При фМРТ определялась зона активации только в области правой ВВИ, ограниченная по площади (см. рисунок, г).



Функциональная магнитно-резонансная томография головного мозга, парадигма на восприятие речи; а, б — без седации; в, г — с седацией севофлюраном:

а — ребенок без задержки речевого развития, 7 лет; выявляются распространенные зоны нейрональной активности в проекции верхних височных извилин билатерально; **б** — ребенок с расстройством аутистического спектра, 4,5 года; определяется асимметричная ограниченная зона активации в проекции правой верхней височной извилины; **в** — ребенок без задержки речевого развития, 3 года 10 мес; выявляются симметричные зоны нейрональной активности в проекции верхних височных извилин; **г** — ребенок с расстройством аутистического спектра, 6 лет 8 мес; определяется асимметричная зона активации преимущественно в проекции правой верхней височной извилины

Обсуждение

Проведенное нами фМРТ-исследование показало, что у детей дошкольного возраста с ДА наблюдаются изменения нейронального ответа на восприятие речи в сравнении с детьми, не имевшими нарушений речевого развития. Эти изменения у детей с аутизмом проявились в одностороннем (латерализованном) и ограниченном вовлечении слуховой коры, при этом взаимосвязи между стороной активации и доминантной рукой не выявлено. В то же время у всех детей

группы сравнения при парадигме на восприятие речи была получена симметричная активация в обеих ВВИ, распространенная по протяженности всей извилины.

Феномен латерализации функций в последние годы изучается особенно активно. Различная роль правой и левой ВВИ в слуховом гнозисе была продемонстрирована при исследовании 20 здоровых дошкольников [39]. Авторы, проведя фМРТ с парадигмами на распознавание голоса и схожих по звучанию звуков, показали, что правая ВВИ является «ответственной» за экстракцию акустических признаков, позволяющих узнавать голос. При РАС феномен церебральной латерализации рассматривается с разных позиций. Так, у людей с заболеваниями этой группы выявлена более частая встречаемость левшей и амбидекстров [40]. Другой группой ученых продемонстрировано нарушение межполушарной организации, проявляющееся латерализацией мышечного тонуса и спонтанной жестикуляции у детей с РАС [41]. E. Redcay [34] при исследовании восприятия речи детьми 2–3-летнего возраста во сне было показано преимущественное вовлечение у пациентов с РАС структур правого полушария, при этом анализ проводился на основании сравнения нормально проигрываемой и обратно-воспроизведенной речи в рамках одной парадигмы. Возбуждение височной извилины преимущественно в одном из полушарий при восприятии речи у пациентов с заболеваниями этой группы, продемонстрированное в нашей работе, можно объяснить некими нарушениями коннективности, в том числе и межполушарной. Кроме того, с учетом преимущественно правосторонней активации можно сделать предположение о преобладающей реакции ребенка с ДА на собственный голос, а не на речь, поскольку, как показывают фундаментальные исследования, за распознавание смысла слов «ответственной» является именно левая ВВИ [39].

Наше исследование подтвердило также возможность использования ингаляционного наркоза севофлюраном для успешного проведения фМРТ с пассивными парадигмами. Седация препаратом севофлюран во время проведения фМРТ в обеих группах не приводила к изменениям паттерна латерализации нейрональной активации.

Заключение

Применение современных специализированных методик нейровизуализации, таких как функциональная магнитно-резонансная томография, позволяет исследовать у пациентов с задержкой психического развития те особенности функционирования головного мозга, которые не определяются при стандартных исследованиях. Наши наблюдения продемонстрировали возможность использования функциональной магнитно-резонансной томографии с применением парадигмы на понимание речи, в том числе под общей анестезией, в целях выявления индивидуаль-

ных особенностей функционирования головного мозга детей с расстройствами аутистического спектра. Ограничением нашего исследования явилось малое число наблюдений и отсутствие разнообразия клинических вариантов аутизма. Кроме того, текущее исследование необходимо дополнить морфометрическими данными, а также данными трактографии, которые могут подтвердить нарушение взаимосвязей между речевыми центрами, а также асимметрию развития тех или иных структур. Необходимо также продолженное наблюдение за пациентами, которое бы позволило установить клиничко-нейровизуализационные параллели и возможность использования показателей функциональной магнитно-резонансной томографии в качестве прогностических биомаркеров.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. Симашкова Н.В., Макушкин Е.В. Расстройства аутистического спектра: диагностика, лечение, наблюдение. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2015. Simashkova N.V., Makushkin E.V. *Rasstroystva autisticheskogo spektra: diagnostika, lechenie, nablyudenie. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)* [Autism spectrum disorders: diagnosis, treatment, monitoring. Clinical guidelines (treatment protocol)]. 2015.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. American Psychiatric Association; 2013, <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
3. Ecker C., Spooren W., Murphy D.G.M. Translational approaches to the biology of autism: false dawn or a new era? *Mol Psychiatry* 2012; 18(4): 435–442, <https://doi.org/10.1038/mp.2012.102>.
4. Haigh S.M., Heeger D.J., Dinstein I., Minshew N., Behrmann M. Cortical variability in the sensory-evoked response in autism. *J Autism Dev Disord* 2014; 45(5): 1176–1190, <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2276-6>.
5. Geschwind D.H., Levitt P. Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17(1): 103–111, <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.01.009>.
6. Ha S., Sohn I.-J., Kim N., Sim H.J., Cheon K.-A. Characteristics of brains in autism spectrum disorder: structure, function and connectivity across the lifespan. *Exp Neurobiol* 2015; 24(4): 273, <https://doi.org/10.5607/en.2015.24.4.273>.
7. Bernhardt B.C., Di Martino A., Valk S.L., Wallace G.L. Neuroimaging-based phenotyping of the autism spectrum. *Curr Top Behav Neurosci* 2017; 30: 341–355, https://doi.org/10.1007/7854_2016_438.
8. Berg A.T., Dobyns W.B. Progress in autism and related disorders of brain development. *Lancet Neurol* 2015; 14(11): 1069–1070, [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00048-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00048-4).
9. Ismail M.M., Keynton R.S., Mostapha M.M., ElTanboly A.H., Casanova M.F., Gimel'farb G.L., El-Baz A. Studying autism spectrum disorder with structural and diffusion magnetic resonance imaging: a survey. *Front Hum Neurosci* 2016; 10: 211, <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00211>.
10. Heeger D.J., Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(2): 142–151, <https://doi.org/10.1038/nrn730>.
11. Logothetis N.K., Wandell B.A. Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol* 2004; 66(1): 735–769, <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.66.082602.092845>.
12. Logothetis N.K. The neural basis of the blood–oxygen–level–dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2002; 357(1424): 1003–1037, <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1114>.
13. Селиверстова Е.В., Селиверстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: новые возможности изучения физиологии и патологии мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2013; 7(4): 39–44. Seliverstova E.V., Seliverstov Yu.A., Kononov R.N., Illarioshkin S.N. Resting-state fMRI: new possibilities for studying physiology and pathology of the brain. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii* 2013; 7(4): 39–44.
14. Seliverstov Y.A., Seliverstova E.V., Kononov R.N., Klyushnikov S.A., Krotenkova M.V., Illarioshkin S.N. Clinical and imaging analysis of huntington disease with use of resting-state functional magnetic resonance imaging. *The Neurological Journal* 2015; 20(3): 11, <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2015-20-3-11-21>.
15. Dichter G.S. Functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2012; 14(3): 319–351.
16. Failla M.D., Moana-Filho E.J., Essick G.K., Baranek G.T., Rogers B.P., Cascio C.J. Initially intact neural responses to pain in autism are diminished during sustained pain. *Autism* 2017; 22(6): 669–683, <https://doi.org/10.1177/1362361317696043>.
17. Gu X., Zhou T.J., Anagnostou E., Soorya L., Kolevzon A., Hof P.R., Fan J. Heightened brain response to pain anticipation in high-functioning adults with autism spectrum disorder. *Eur J Neurosci* 2017; 47(6): 592–601, <https://doi.org/10.1111/ejn.13598>.
18. Carlisi C.O., Norman L., Murphy C.M., Christakou A., Chantiluke K., Giampietro V., Simmons A., Brammer M., Murphy D.G., Mataix-Cols D., Rubia K.; MRC AIMS consortium. Shared and disorder-specific neurocomputational mechanisms of decision-making in autism spectrum disorder and obsessive-compulsive disorder. *Cereb Cortex* 2017; 27(12): 5804–5816, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx265>.
19. Stanfield A.C., Philip R.C.M., Whalley H., Romaniuk L., Hall J., Johnstone E.C., Lawrie S.M. Dissociation of brain activation in autism and schizotypal personality disorder during social judgments. *Schizophr Bull* 2017; 43(6): 1220–1228, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx083>.
20. Murphy C.M., Christakou A., Giampietro V., Brammer M., Daly E.M., Ecker C., Johnston P., Spain D., Robertson D.M.; MRC AIMS Consortium, Murphy D.G., Rubia K. Abnormal functional activation and maturation of ventromedial prefrontal cortex and cerebellum during temporal discounting in autism spectrum disorder. *Hum Brain Mapp* 2017; 38(11): 5343–5355, <https://doi.org/10.1002/hbm.23718>.
21. Philip R.C., Dauvermann M.R., Whalley H.C., Baynham K., Lawrie S.M., Stanfield A.C. A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum

- disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36(2): 901–942, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.10.008>.
22. Kim S.Y., Choi U.S., Park S.Y., Oh S.H., Yoon H.W., Koh Y.J., Im W.Y., Park J.I., Song D.H., Cheon K.A., Lee C.U. Abnormal activation of the social brain network in children with autism spectrum disorder: an fMRI study. *Psychiatry Investig* 2015; 12(1): 37, <https://doi.org/10.4306/pi.2015.12.1.37>.
23. Di Martino A., Ross K., Uddin L.Q., Sklar A.B., Castellanos F.X., Milham M.P. Functional brain correlates of social and nonsocial processes in autism spectrum disorders: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2009; 65(1): 63–74, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.022>.
24. Lombardo M.V., Pierce K., Eyer L.T., Carter Barnes C., Ahrens-Barbeau C., Solso S., Campbell K., Courchesne E. Different functional neural substrates for good and poor language outcome in autism. *Neuron* 2015; 86(2): 567–577, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.023>.
25. Wang A.T., Lee S.S., Sigman M., Dapretto M. Neural basis of irony comprehension in children with autism: the role of prosody and context. *Brain* 2006; 129(4): 932–943, <https://doi.org/10.1093/brain/awl032>.
26. Redcay E., Courchesne E. Deviant functional magnetic resonance imaging patterns of brain activity to speech in 2–3-year-old children with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 64(7): 589–598, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.020>.
27. Kana R.K., Keller T.A., Cherkassky V.L., Minshew N.J., Just M.A. Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity. *Brain* 2006; 129(9): 2484–2493, <https://doi.org/10.1093/brain/awl164>.
28. Lee Y., Park B., James O., Kim S.-G., Park H. Autism spectrum disorder related functional connectivity changes in the language network in children, adolescents and adults. *Front Hum Neurosci* 2017; 11: 418, <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00418>.
29. Chouinard B., Volden J., Cribben I., Cummine J. Neurological evaluation of the selection stage of metaphor comprehension in individuals with and without autism spectrum disorder. *Neuroscience* 2017; 361: 19–33, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.08.001>.
30. Knaus T.A., Burns C., Kamps J., Foundas A.L. Atypical activation of action-semantic network in adolescents with autism spectrum disorder. *Brain Cogn* 2017; 117: 57–64, <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2017.06.004>.
31. Yang J., Lee J. Different aberrant mentalizing networks in males and females with autism spectrum disorders: evidence from resting-state functional magnetic resonance imaging. *Autism* 2016; 22(2): 134–148, <https://doi.org/10.1177/1362361316667056>.
32. Lenroot R.K., Yeung P.K. Heterogeneity within autism spectrum disorders: what have we learned from neuroimaging studies? *Front Hum Neurosci* 2013; 7, <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00733>.
33. Andrews D.S., Marquand A., Ecker C., McAlonan G. Using pattern classification to identify brain imaging markers in autism spectrum disorder. *Curr Top Behav Neurosci* 2018; 40: 413–436, https://doi.org/10.1007/7854_2018_47.
34. Redcay E. The superior temporal sulcus performs a common function for social and speech perception: implications for the emergence of autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32(1): 123–142, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.06.004>.
35. Pierce K. Early functional brain development in autism and the promise of sleep fMRI. *Brain Res* 2011; 1380: 162–174, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.09.028>.
36. Tang C.Y., Ramani R. fMRI and anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 2016; 54(1): 129–142, <https://doi.org/10.1097/aia.0000000000000081>.
37. Gemma M., Scola E., Baldoli C., Mucchetti M., Pontesilli S., De Vitis A., Falini A., Beretta L. Auditory functional magnetic resonance in awake (nonsedated) and propofol-sedated children. *Paediatr Anaesth* 2016; 26(5): 521–530, <https://doi.org/10.1111/pan.12884>.
38. Gemma M., Scola E., Baldoli C., Mucchetti M., Pontesilli S., De Vitis A., Falini A., Beretta L. Brain resting-state functional connectivity is preserved under sevoflurane anesthesia in patients with pervasive developmental disorders: a pilot study. *Brain Connect* 2017; 7(4): 250–257, <https://doi.org/10.1089/brain.2016.0448>.
39. Raschle N.M., Smith S.A., Zuk J., Dauvermann M.R., Figuccio M.J., Gaab N. Investigating the neural correlates of voice versus speech-sound directed information in pre-school children. *PLoS One* 2014; 9(12): e115549, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115549>.
40. Markou P., Ahtam B., Papadatou-Pastou M. Elevated levels of atypical handedness in autism: meta-analyses. *Neuropsychol Rev* 2017; 27(3): 258–283, <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9354-4>.
41. Paquet A., Golse B., Girard M., Olliac B., Vaivre-Douret L. Laterality and lateralization in autism spectrum disorder, using a standardized neuro-psychomotor assessment. *Dev Neuropsychol* 2017; 42(1): 39–54, <https://doi.org/10.1080/87565641.2016.1274317>.