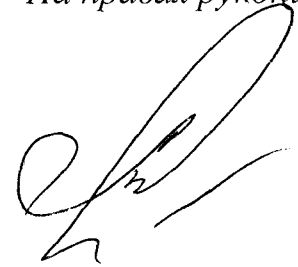


На правах рукописи



Семенова Мария Дмитриевна

ВОЗМОЖНОСТИ ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННОЙ, ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗОРНОЙ МРТ И ОДНОВОКСЕЛЬНОЙ ПРОТОННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПЛОДА В НОРМЕ И ПРИ УМЕРЕННОЙ ВЕНТРИКУЛОМЕГАЛИИ

Специальность: 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор *Трофимова Татьяна Николаевна*

Официальные оппоненты:

Багненко Сергей Сергеевич - доктор медицинских наук, ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства Обороны РФ, доцент кафедры рентгенологии и радиологии;

Коростышевская Александра Михайловна - доктор медицинских наук, ФГБУН «Международный Томографический Центр» Сибирского Отделения РАН, заведующая отделением медицинской диагностики, ведущий научный сотрудник.

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России, г.Москва.

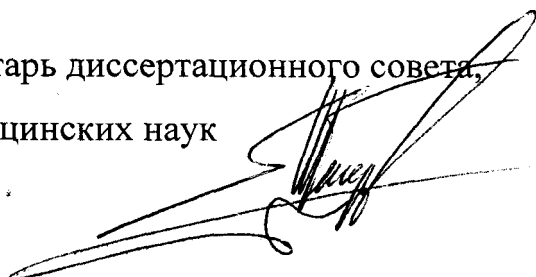
Защита диссертации состоится 27 мая 2020г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.116.01 при ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России и на сайте центра – www.rrcrst.ru/dissertacionnye-issledovaniya/

Автореферат разослан «___» апреля 2020г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук



Генералов Михаил Игоревич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Врожденные пороки развития (ВПР) - одна из главных причин перинатальной смертности [EUROCAT, 2019; Boyle B., 2018]. Ежегодно в мире ВПР диагностируются более чем у трех миллионов детей, из которых около 10% погибает в течение первого месяца жизни [Информационный бюллетень ВОЗ, 2016; Коростышевская А.М., 2014]. При этом наблюдается тенденция к увеличению частоты аномалий развития среди причин младенческой смертности [Лысенко К.Ю., 2016; Потапова О.Н., 2012]. Кроме того, врожденные аномалии развития являются одной из ведущих причин детской инвалидизации, масштабность этой проблемы подтверждает как мировая, так и отечественная статистика [Информационный бюллетень ВОЗ, 2016; Нимгирова А.С., 2016; Тындик А.О., 2016]. По частоте встречаемости ВПР центральной нервной системы (ЦНС) занимают 2-е место среди аномалий развития, уступая только порокам системы кровообращения [Шерстнева О.В., 2012].

Наиболее частой патологией ЦНС плода по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) является вентрикуломегалия (ВМ), проявляющаяся увеличением размеров боковых желудочков головного мозга [Fox N.S., 2018]. Выявление ВМ всегда представляет собой диагностическую дилемму, так как может свидетельствовать о хромосомных нарушениях, внутриутробном инфицировании плода, нарушении мозгового кровообращения, аномалиях формирования коры головного мозга, агенезии мозолистого тела (АМТ) и другой церебральной и экстрацеребральной патологии, а может являться «безобидной» находкой. Было показано, что встречаемость сочетанных пороков развития при ВМ достигает 50%, а частота неврологических осложнений при пренатальном выявлении изолированной умеренной ВМ - 27% [Abuhamad A., 2011].

Высокая потребность в информации о состоянии головного мозга плода объясняет неугасающий интерес к технологиям, обеспечивающим диагностику внутриутробного периода как на скрининговом, так и на экспертном уровнях. Мировым стандартом нейровизуализации головного мозга плода с целью подтверждения, уточнения или опровержения патологии, выявленной УЗИ, является магнитно-резонансная томография (МРТ).

В настоящее время в пренатальной практике стало возможным применение не только структурной МРТ, но и комплементарных методик, таких как диффузионно-взвешенная, диффузионно-тензорная МРТ и одновоксельная протонная магнитно-резонансная спектроскопия (¹H-MRS).

Одной из важнейших методик, используемых в нейрорадиологии, является диффузионно-взвешенная (ДВ) МРТ, которая с недавнего времени используется не только для дифференциальной диагностики различных

4. Определить полученные с помощью диффузионной МРТ динамические значения измеряемого коэффициента диффузии и коэффициента фракционной анизотропии (КФА) с построением 3D-трактограмм на протяжении II и III триместров гестации;
5. Сравнить с нормативной группой значения ИКД, КФА и отношения уровней церебральных метаболитов (Naa/Cr, Cho/Cr, mI/Cr) у плодов с умеренной вентрикуломегалией.

Научная новизна исследования

Впервые на достаточном объеме клинического материала (объем выборки – 81 плод; количество проведенных МР-исследований головного мозга плода – 226; количество исследованных зон головного мозга с помощью ДВ МРТ – 351; с помощью ДТ МРТ – 276; количество проанализированных уровней метаболитов – 240; их соотношений – 300) на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3,0Т было проведено комплементарное изучение возможностей функциональных исследований (ДВ-, ДТ МРТ и одновоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии) головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии.

Доказано, что методика ДВ МРТ позволяет отслеживать временно-пространственные изменения головного мозга плода, начиная с 23-й недели гестации. Определена динамика ИКД в различных зонах головного мозга с течением беременности.

С помощью ДТ МРТ определена динамика коэффициента фракционной анизотропии с течением гестационного срока, выявлены пространственно-временные изменения КФА головного мозга плода, начиная с 20-й недели гестации.

Определена динамика отношений уровней церебральных метаболитов (Naa/Cr, Cho/Cr, mI/Cr) плода с течением беременности.

Доказано, что методика ДТ МРТ высокоинформативна в выявлении агенезии мозолистого тела головного мозга плода.

Практическая значимость:

Доказано, что комплементарные МР-методики (ДВ-, ДТ МРТ и ¹H-MPC) позволяют объективно оценивать состояние головного мозга плода на различных этапах его формирования, дополняя и расширяя возможности традиционной МРТ, в том числе при отсутствии изменений на структурных изображениях.

Изучены количественные характеристики и получены динамические значения измеряемого коэффициента диффузии и коэффициента фракционной анизотропии неизменного головного мозга и мозга с наличием умеренной вентрикуломегалии с течением беременности.

Оценена динамика отношений уровней церебральных метаболитов в норме и при умеренной ВМ на протяжении II и III триместров беременности.

Уточнено место комплементарных МР-методик (ДВ-, ДТ МРТ и ¹H-MPC) в алгоритме пренатальной оценки состояния головного мозга плода.

Результаты работы могут быть успешно применены в проведении пренатального анализа головного мозга в диагностических центрах экспертного уровня.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Методики диффузионно-взвешенной и диффузионно-тензорной МРТ позволяют отслеживать микроструктурную организацию и пространственно-временные параметры созревания головного мозга плода, характеризующиеся изменением количественных диффузионных показателей с течением беременности;
2. Методика пренатальной ¹H-MPC демонстрирует изменение отношений уровней церебральных метаболитов (Naa, Cho и ml) к креатину (Cr), начиная с 19-й недели гестации;
3. Значения ИКД, КФА и отношения уровней церебральных метаболитов (Naa/Cr, Cho/Cr, ml/Cr) в норме и при умеренной ВМ в исследованных зонах головного мозга плода достоверно не отличаются.

Апробация и внедрение работы

Основные положения работы доложены и обсуждены на международных и отечественных конференциях: Европейском конгрессе радиологов (ESR, Вена 2018, 2019), Невском радиологическом форуме (СПб, 2017, 2018), Конгрессе Российского общества Рентгенологов и Радиологов (Москва, 2017), XII Всероссийской научно-практической конференции неврологов (СПб, 2017), Юбилейной конференции, посвященной 100-летию ФГБУ РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова МЗ РФ (СПб, 2018), ежегодной конференции в НИИ НДХиТ (Москва, 2018), научно-практической конференции молодых ученых «Немёновские чтения» (Санкт-Петербург, 2019).

Апробация диссертационной работы проведена на Ученом Совете в Институте Мозга Человека им. Н.П. Бехтерева РАН, в НК и ОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина», СПбГУ.

Материалы работы используются в диагностической работе отделений магнитно-резонансной томографии клиники «Скандинавия» и ФГБУ «Российский Научный Центр Радиологии и Хирургических Технологий им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ, в определении диагностической и лечебной тактики в Медико-Генетическом Центре г. Санкт-Петербурга и Родильных

домах №17 и №18, в учебном процессе кафедры Радиологии, Онкологии и Хирургии ФГБУ РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова МЗ РФ.

По теме диссертационного исследования опубликовано 11 печатных работ, из них 6 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, в том числе одна – в издании, входящем в SCOPUS.

Структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы «материалы и методы», трех глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы.

Текст диссертации изложен на 175 листах машинописного текста. Работа содержит 32 рисунка, 51 таблицу, 26 диаграмм рассеяния, 5 гистограмм и 2 диаграммы. Список литературы включает 130 источников (38 отечественных и 92 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Основу работы составили результаты структурной, диффузионно-взвешенной, диффузионно-тензорной МРТ и одновоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии 81 беременной, которые находились под наблюдением в диагностическом Медико-Генетическом Центре или в Родильных домах №17 и №18 г. Санкт-Петербурга в период с 2016 по 2019 годы. По результатам предшествующего УЗИ беременные были направлены на МРТ в связи с подозрением на патологию головного мозга плода и необходимость экспертной оценки его состояния. Пренатальную структурную, диффузионно-взвешенную, диффузионно-тензорную МРТ и ¹H-МРС выполняли в кабинете МРТ клиники «Скандинавия».

Критериями включения являлись: наличие одноплодной беременности на II или III триместре гестации; подозрения на патологию головного мозга плода (в т.ч. умеренную ВМ) по результатам УЗИ; подписанного беременной добровольного информированного согласия на исследование.

Критериями исключения являлись: I триместр беременности, многоплодная беременность (наличие 2-х плодов и более), наличие клинически значимых аномалий головного мозга плода, отсутствие подписанного добровольного информированного согласия на исследование. В связи с выявлением аномалии развития на структурной МРТ, 7 человек были исключены из общего количества исследуемых. Таким образом, исследование головного мозга плода с применением ДВ-, ДТ МРТ и ¹H-МРС было выполнено 74 беременным, которым было проведено 145 функциональных МР-исследований: 39 ДВ-сканирований (52% от общего числа исследуемых), 46 ДТ-исследований (62% от общего числа исследуемых) и 60 исследований

¹H-MPC (81% от общего числа комплементарных исследований). Общее количество проведенных МР-исследований головного мозга плода составило – 226, исследованных зон головного мозга с помощью ДВ МРТ - 351; с помощью ДТ МРТ – 276; количество проанализированных уровней метаболитов – 240; их соотношений – 300. Исследование проводили на втором (23,4%) и третьем (73,6%) триместрах беременности. Гестационный срок варьировал с 19-й по 39-ю недели. Все исходы беременностей были отслежены постнатально.

МР-исследования выполнены на МР-системе GE Discovery 750W (General Electric) с индукцией магнитного поля 3,0Т. Средняя длительность нахождения беременной в томографе составляла 30 минут. Анестезиологическое пособие и седативные препараты не применялись, внутривенное контрастирование не проводилось.

Исследования выполняли в положении беременной «на спине» головой к апертуре магнита с помощью 8-ми канальной фазово-кодирующей катушки для брюшной полости. Для оценки состояния была проведена структурная МРТ головного мозга плода с получением T2-ИП в 3-х ортогональных плоскостях, T1-ИП в аксиальной плоскости с или без задержки дыхания.

Применяли следующие параметры сбора данных: число срезов: 14-20 (в зависимости от размера головного мозга плода), толщина среза: 3-4 мм; расстояние между срезами: 0,3-1,0 мм; поле обзора: 24 - 40 см; TR: 1100-1700 мс; TE: 79-120 мс; матрица: 259x196 пк; фактор взвешенности: 0, 500 с/мм².

После структурной МРТ для проведения пренатальной ДВ МРТ использовали b-фактор диффузионного взвешивания - 0, 500 с/мм², поскольку высокие значения b-фактора прямо пропорциональны времени сбора данных (которое ограничено в исследованиях плода), а минимальное значение, при котором b-фактор чувствителен к медленно движущимся молекулам воды составляет 500 с/мм². На основе полученных ДВ-изображений производили автоматическое построение параметрических карт ИКД с использованием программного обеспечения рабочей станции томографа.

Значения ИКД выделяли в проекции колена и валика мозолистого тела (КМТ и ВМТ), таламусов (билатерально), белого вещества лобных долей с обеих сторон, гемисфер мозжечка (билатерально) и Варолиева моста.

Продолжительность сканирования при ДВ МРТ составляла 20 сек.

Для выполнения ДТ МРТ использовали импульсную последовательность DTI (diffusion tensor imaging) с измерением диффузии в 16 направлениях. Полученные изображения обсчитывались с использованием встроенной постпроцессинговой программы, которая включала в себя построение карт фракционной анизотропии (цветных и с градацией серого цвета), реконструкции проводящих путей в трехмерном режиме для интересующих структур головного мозга, выделенных ручным способом. Для

подтверждения правильной оценки проводящих путей и корректности измерения КФА в каждом случае были построены трехмерные трактограммы.

Длительность ДТ МРТ составляла от 1 мин 31 сек до 3 мин 47 сек в зависимости от параметра NEX (2 или 4 соответственно).

Областями интереса головного мозга для выделения значений КФА являлись: колено и валик мозолистого тела, кортикоспинальные тракты (КСТ), белое вещество лобных долей с обеих сторон.

Площадь зоны интереса варьировала в зависимости от срока гестации и размеров головного мозга плода.

Для проведения одновоксельной протонной МР-спектроскопии головного мозга плода использовали встроенный программный пакет томографа. Выделение области интереса осуществляли с помощью импульсной последовательности PRESS (point resolved spectroscopy) на параметрах TE (time echo) - 35 мс и TR (time repetition) – 1500 мс. Воксель лоцировали в проекции правого таламуса, его размер составлял 2 см³. Основными получаемыми метаболитами являлись: Naa, Cho, Cr, ml, рассчитывали отношение церебральных метаболитов к Cr.

Математическая обработка результатов проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.5 – для статистического анализа, Microsoft Office 2016 – для организации и формирования матрицы базы данных, подготовки графиков и диаграмм.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты структурной МРТ головного мозга плода

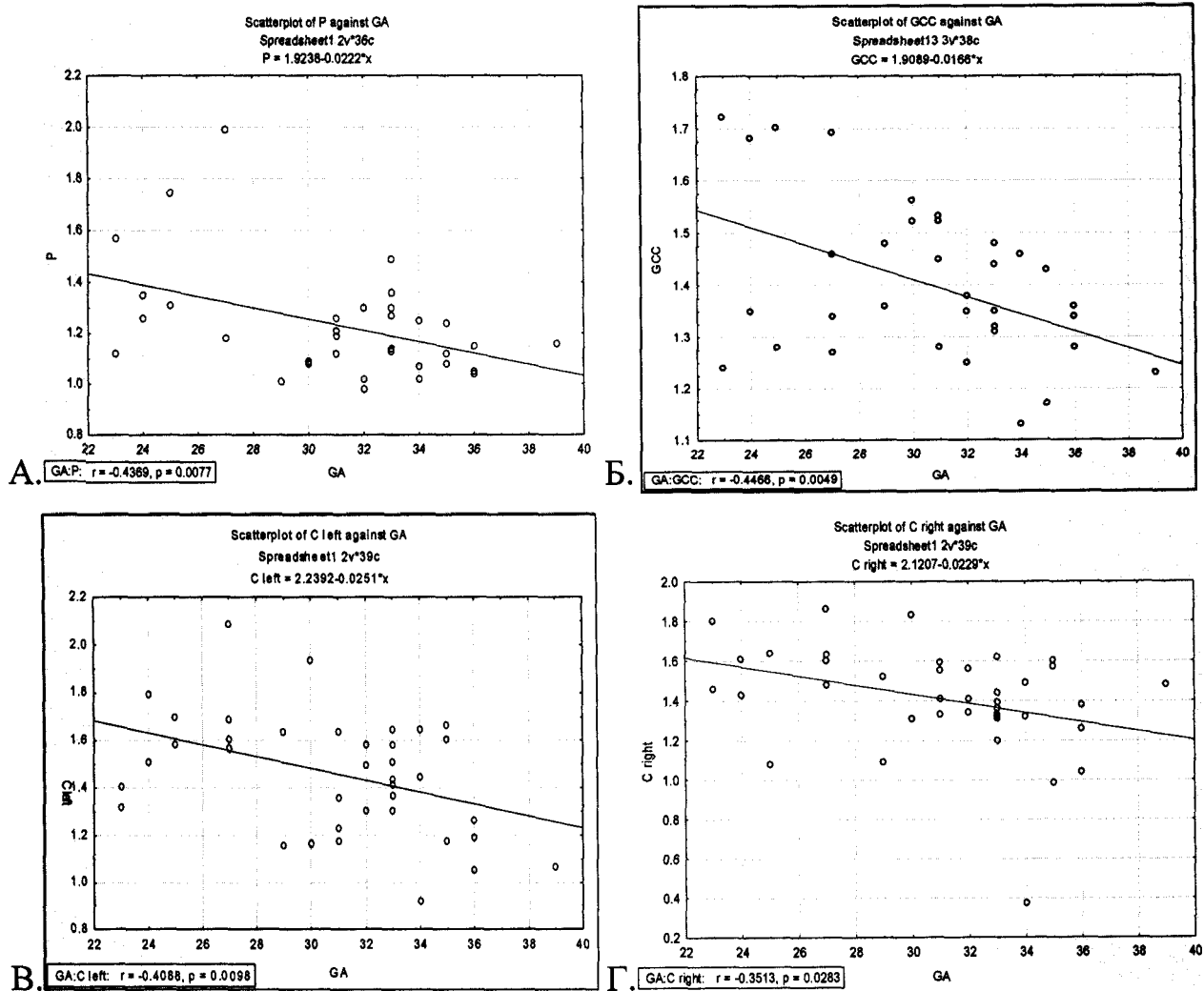
В результате пренатальной структурной МРТ головного мозга (n=81) в 48,1% случаев (n=39) диагноз вентрикуломегалии был подтвержден, в 51,8% случаев (n=42) – опровергнут. Наличие агенезии мозолистого тела по результатам структурной МРТ было подтверждено в 8,6% случаях (n=7). Постнатально у всех новорожденных детей были отслежены и подтверждены неврологические исходы. Таким образом, чувствительность структурной МРТ в выявлении вентрикуломегалии и агенезии мозолистого тела составила 100%, специфичность – 100%, точность – 100%.

Результаты пренатальной диффузионно-взвешенной МРТ головного мозга

При анализе результатов пренатальной ДВ МРТ с помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от теоретически ожидаемого нормального распределения значений ИКД в изучаемых областях интереса головного мозга. Согласно используемому t-критерию Стьюдента или тесту Манна-Уитни установлено, что значения ИКД в исследованных симметричных зонах головного мозга (в проекции белого вещества лобных долей, гемисфер

мозжечка и таламусов), а также стволовых и подкорковых структур (КМТ, ВМТ и Варолиевого моста) у плодов с нормальным развитием и с наличием умеренной ВМ достоверно не отличаются ($p > 0,05$).

Выявлены изменения ИКД в норме и при ВМ с 23-й по 39-ю недели гестации. С течением беременности выявлено значимое снижение значений ИКД в проекции Варолиевого моста, колена мозолистого тела, левой гемисферы мозжечка ($p < 0,01$), а также достоверное снижение значений ИКД в проекции правого таламуса и правой гемисферы мозжечка ($p < 0,05$) (рис. 1).



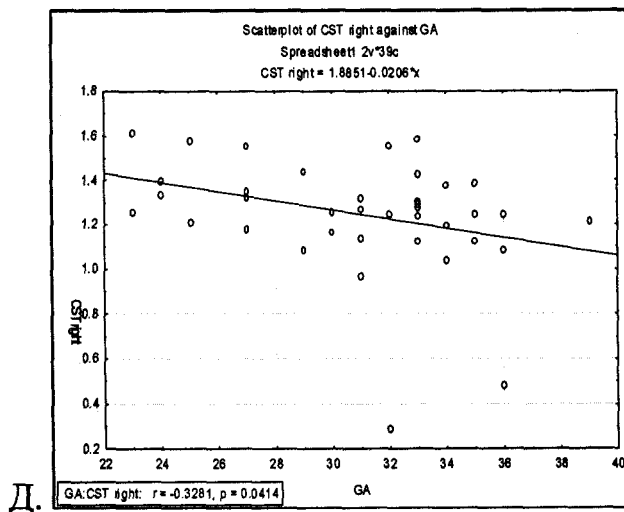


Рис. 1. Диаграммы рассеяния значений ИКД с течением гестационного срока в проекции Варолиева моста (А), колена мозолистого тела (Б), левой гемисферы мозжечка (В), правой гемисферы мозжечка (Г) и правого таламуса (Д). По оси абсцисс отложены значения ИКД, по оси ординат – гестационный срок.

Минимальные значения ИКД с течением беременности наблюдались в Варолиевом мосте, максимальные – в белом веществе лобных долей. Медиана промежуточных значений ИКД в изученных ROI (region of interest) выстраивалась по возрастающей: Варолиев мост < правый таламус < левый таламус < валик мозолистого тела < колено мозолистого тела < правая гемисфера мозжечка < левая гемисфера мозжечка < белое вещество правой лобной доли < белое вещество левой лобной доли (рис. 2).

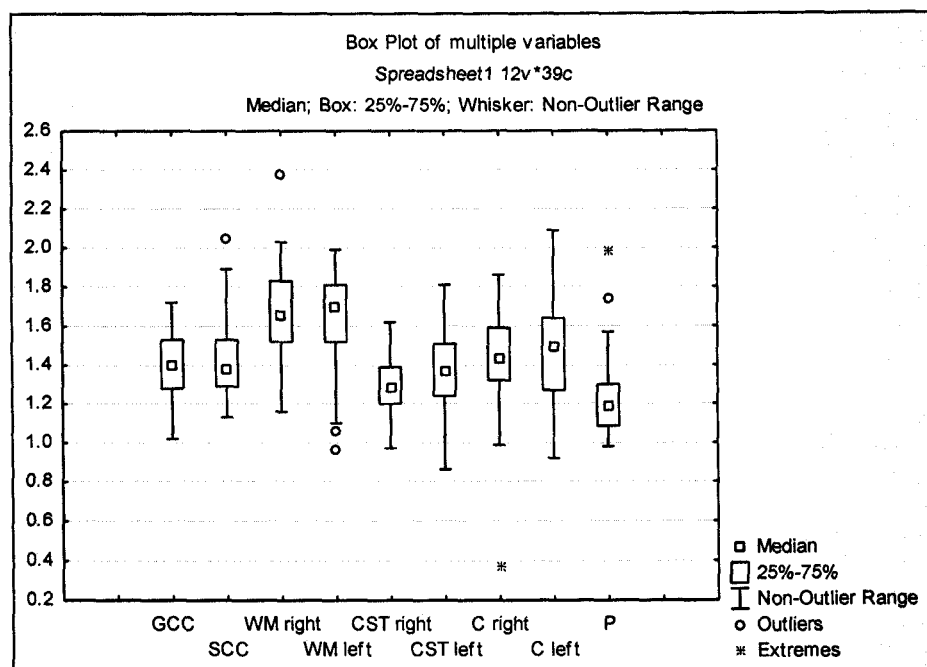
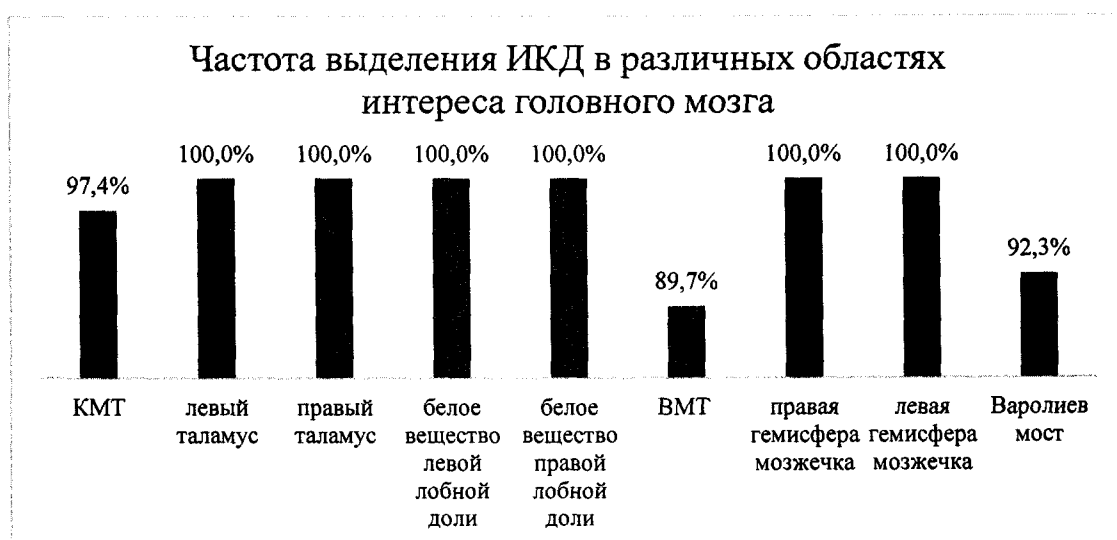


Рис. 2. Диаграмма размаха ROI. Прослеживаются степени разброса, медианы, минимальные и максимальные значения ИКД в различных областях интереса, где GCC – колено мозолистого тела, SCC - валик мозолистого тела,

WM right - белое вещество правой лобной доли, *WM left* - белое вещество левой лобной доли, *CST right* - правый таламус, *CST left* - левый таламус, *C right* - правая гемисфера мозжечка, *C left* - левая гемисфера мозжечка, *P* - Варолиев мост. По оси абсцисс отложены значения ИКД, по оси ординат – исследуемые зоны головного мозга.

Таким образом, с помощью методики ДВ МРТ были определены временно-пространственные изменения количественных диффузионных показателей с течением беременности.

Значения ИКД были успешно определены в большинстве областей интереса головного мозга плода с 23-й по 39-ю недели гестации (гист. 1), однако техническая реализация пренатальной ДВ МРТ в ряде случаев была затруднена из-за наличия двигательных артефактов. В связи с этим фактом предпочтительно проведение исследования на более поздних сроках беременности и в головном предлежании плода, позволяющем минимизировать риск возникновения двигательных артефактов.



Гист. 1. Частота успешного выделения ИКД в областях интереса головного мозга плода при проведении ДВ МРТ (%)

В нашем исследовании частота определения получаемых данных при использовании b -фактора = 0, 500 с/мм² составила от 92 до 100%, при этом качество полученных диффузионно-взвешенных изображений было достаточно высоко, следовательно, b -фактор = 0, 500 с/мм² может быть рекомендован к использованию для проведения пренатальной диффузионно-взвешенной МРТ.

Результаты пренатальной диффузионно-тензорной МРТ головного мозга

При проведении ДТ МРТ головного мозга плода получены и проанализированы значения КФА с течением беременности.

заболеваний головного мозга плода, но и для получения дополнительной информации о формировании и структурной зрелости церебральной ткани [Коростышевская А.М., Савелов А.А., 2015]. ДВ МРТ позволяет оценить степень зрелости мозговой ткани количественно с помощью измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Публикации отечественных и зарубежных авторов, посвященные исследованию ДВ МРТ головного мозга плода при умеренной вентрикуломегалии в доступной литературе немногочисленны [Коростышевская А.М., 2016; Schneider J. F., 2013].

До недавнего времени нейроархитектонику головного мозга плода изучали только посмертно [Soman S., 2012; Zanin. E., 2011]. На сегодняшний день единственным неинвазивным методом, позволяющим прижизненно внутриутробно исследовать микроструктуру белого вещества головного мозга, является диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография (ДТ МРТ). Методика позволяет оценить проводящую систему нейрональных соединений и микроструктуру головного мозга, именуемую коннектомом, и может быть использована на самых ранних этапах развития человека [Zanin. E., 2011]. ДТ МРТ отображает процессы миелинизации белого вещества головного мозга плода. Возможность контролировать процесс миелинизации имеет решающее значение для ранней диагностики нарушений нормальных процессов миграции, миелинизации, синаптогенеза и предотвращения необратимых изменений тканей головного мозга, приводящих к когнитивным, моторным и поведенческим дисфункциям [Knight M., 2018; Mitter C., 2015]. ДТ-исследования пренатального периода немногочисленны [Song L., 2017; Zanin E., 2011]. Публикаций российских авторов по данной теме в доступной литературе не встречается.

¹H-MPC головного мозга - информативный, неинвазивный метод диагностики, предоставляющий уникальную информацию о церебральном метаболизме. На сегодняшний день исследования ¹H-MPC головного мозга плода малочисленны, результаты противоречивы и не систематизированы [Evangelou I.E., 2016]. За рубежом диагностические возможности пренатальной ¹H-MPC изучались ограниченным количеством исследователей, в основном, на здоровых плодах [Sanz-Cortes M., 2015; Sanz-Cortes M., 2014; Vapat R., 2014; Cetin I., 2011; Story L., 2011]. Вопрос о сроках возможного пренатального выявления метаболитов головного мозга: N-ацетиласпартата, креатина, холина и миоинозитола (Naa, Cr, Cho и mI), а также изменения их уровней с течением беременности открыт [Evangelou I.E., 2016]. Количество пренатальных исследований ¹H-MPC невелико, исходы беременности прослежены ограниченно или не прослежены вовсе [Biegon A., 2014]. Публикации российских авторов по данной теме в доступной литературе отсутствуют.

Таким образом, пренатальные функциональные методики исследования головного мозга плода (ДВ-, ДТ-МРТ и ¹H-MPC) могут помочь в выявлении патологических состояний головного мозга, когда на структурной МРТ

изменения отсутствуют или минимальны. Более того, это неинвазивный способ оценить особенности созревания головного мозга и своевременно выявить отклонения. Поскольку ранняя диагностика изменений тканей головного мозга потенциально может предотвратить необратимые патологические последствия, пренатальные исследования представляются крайне актуальными. Однако на сегодняшний день применение функциональных МР-технологий в пренатологии носит единичный характер. Единого мнения о том, существует ли связь между сроком гестации и возможностью пренатальной визуализации проводящих путей головного мозга, а значит, и более ранней диагностикой предполагаемой патологии, не существует. Частота успешной пренатальной визуализации проводящих путей головного мозга существенно различается и требует более глубокого анализа, проведения дополнительных исследований. Количество работ, посвященных изучению возможностей комплементарных магнитно-резонансных методик (ДВ-, ДТ-МРТ и ^1H -МРС) в оценке формирования головного мозга плода немногочисленно. При этом, данные о структурной зрелости мозговой ткани, состоянии проводящих путей головного мозга и его биохимическом созревании представляют особый интерес для неонатологов в плане диагностики патологических процессов и определения ранней тактики их лечения. Вопрос об изменении уровней метаболитов (Naa, Cr, Cho и mI) с течением беременности остается открытым, также, как и срок их возможного пренатального выявления. На сегодняшний день в мировом и отечественном медицинском сообществах не освещен вопрос о возможностях использования пренатальных функциональных методик исследования в оценке состояния головного мозга при умеренной ВМ. Анализ литературных данных свидетельствует о неполных, противоречивых результатах комплементарных МР-исследований головного мозга, необходимости их дальнейшего изучения для возможности использования этих информативных неинвазивных методик в оценке структурного созревания плода.

Цель исследования – определить возможности диффузионно-взвешенной, диффузионно-тензорной МРТ и одновоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии в оценке состояния головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии во II и III триместрах беременности.

Для реализации этой цели были поставлены следующие задачи:

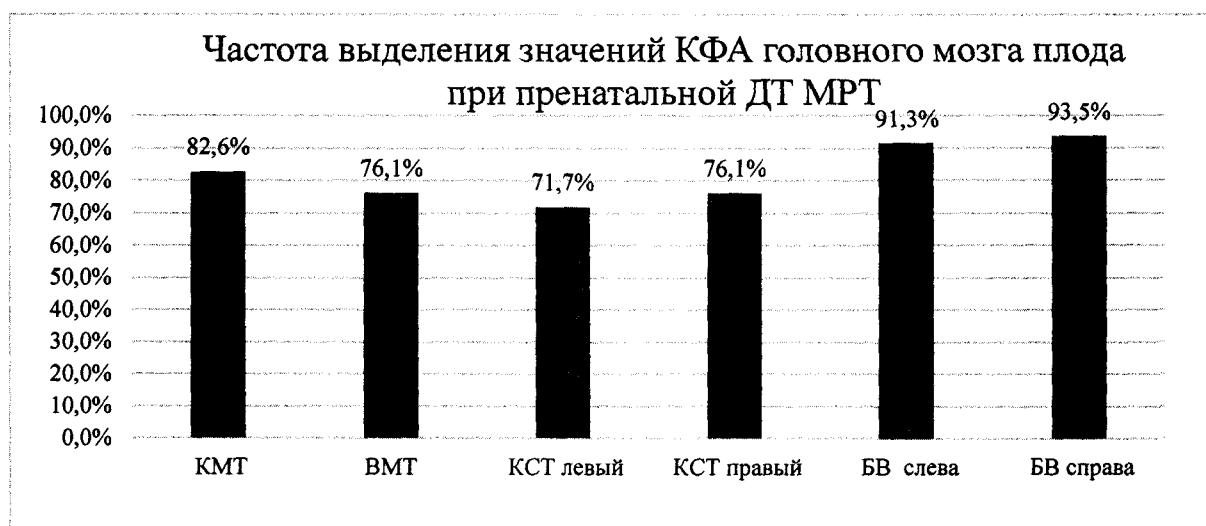
1. Отработать методики диффузионно-взвешенной, диффузионно-тензорной МРТ и одновоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии головного мозга плода;
2. Оценить возможности пренатальных диффузионно-взвешенной, диффузионно-тензорной МРТ и одновоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии в оценке созревания головного мозга;
3. Определить динамику отношений уровней метаболитов головного мозга плода (Naa/Cr, Cho/Cr и mI/Cr) с течением нормальной беременности;

Измерение значений КФА головного мозга производили в проекции колена и валика мозолистого тела, белого вещества лобных долей (билатерально), кортикоспинальных трактов с обеих сторон (рис. 3).



Рис. 3. А. - измерение КФА в проекции КМТ (1), ВМТ (2,3), КСТ с двух сторон (6,7) и белого вещества левой лобной доли (4). Б. – цветовая карта с отображением колена (зеленый цвет) и валика мозолистого тела (1).

Была оценена частота успешного получения значений КФА после автоматического построения параметрических карт, она варьировала в диапазоне 76,1 – 93,5% в различных областях интереса головного мозга (гист. 2).



Гист. 2. Частота успешного выделения КФА в исследуемых областях интереса головного мозга плода при проведении ДТ МРТ (%)

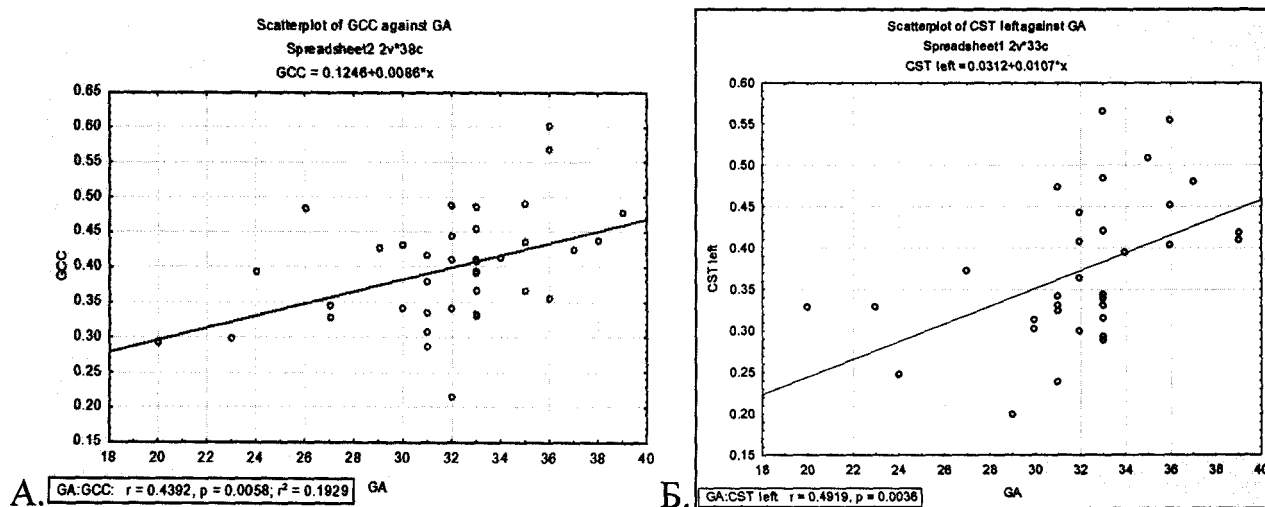
Для проверки успешного получения значений КФА в проекции КМТ, ВМТ, КСТ (билатерально) в каждом случае использовали трехмерную волоконную трактографию (рис. 4).



Рис. 4. Представлены 3D-реконструкции проводящих путей головного мозга плода с применением цветового картирования по направлениям. А – аксиальная плоскость, трактографическое отображение колена и валика мозолистого тела (оранжевый цвет). Б – корональная плоскость, трактографическое отображение кортикоспинальных трактов (синезеленый цвет). В. - аксиальная плоскость, трактографическое отображение КМТ, ВМТ и КСТ.

При анализе результатов пренатальной ДТ МРТ с помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от теоретически ожидаемого нормального распределения значений КФА в изучаемых областях интереса головного мозга. Согласно используемым t-критерию Стьюдента или тесту Манна-Уитни. Установлено, что значения КФА в исследованных зонах головного мозга у плодов с нормальным развитием и с наличием умеренной ВМ достоверно не отличаются ($p > 0,05$).

Показано, что с увеличением гестационного срока (с 20-й по 39-ю недели) значения КФА значимо повышаются в проекции колена мозолистого тела и левого кортикоспинального тракта ($p < 0,01$), достоверно повышаются в проекции правого кортикоспинального тракта и снижаются в проекции белого вещества правой лобной доли ($p < 0,05$) (рис. 5).



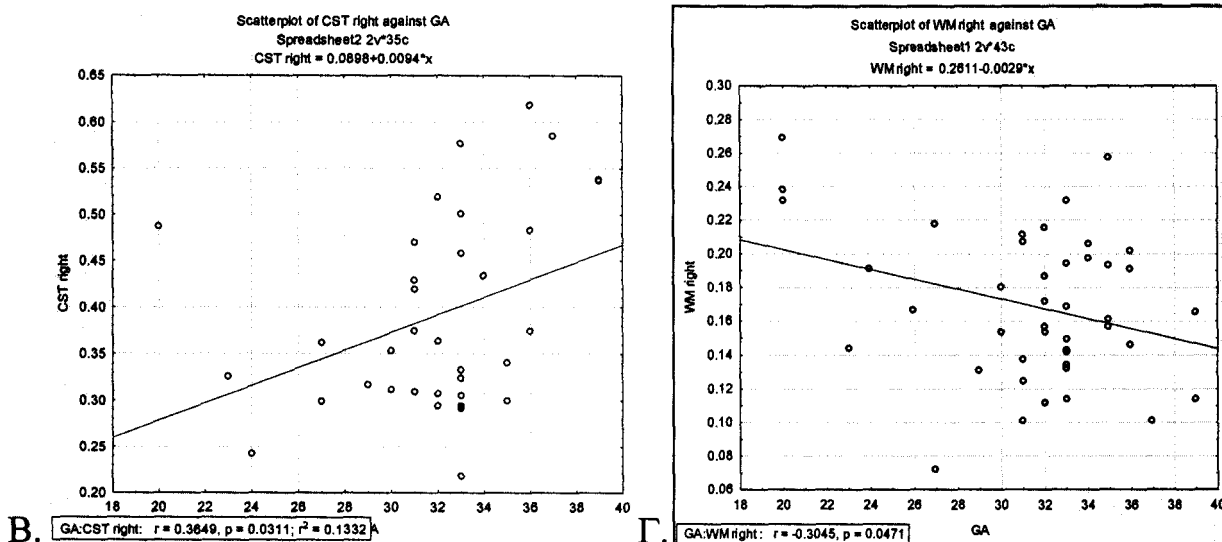


Рис. 5. Диаграммы рассеяния между значениями КФА в КМТ (А), левом КСТ (Б), правом КСТ (В) и белом веществе правой лобной доли (Г) с увеличением гестационного срока. По оси абсцисс отложены значения КФА, по оси ординат – гестационный срок.

Минимальное значение КФА с течением гестационного срока наблюдалось в белом веществе правой лобной доли, максимальное – в ВМТ. Медианы промежуточных значений КФА в изученных ROI выстраивались по возрастающей: белое вещество правой лобной доли < белое вещество левой лобной доли < правый КСТ < левый КСТ < КМТ < ВМТ. Валик мозолистого тела представлял собой наиболее организованную структуру, демонстрирующую наиболее высокие значения КФА в сравнении с коленом мозолистого тела, кортикоспинальными трактами и белым веществом головного мозга. Напротив, белое вещество лобных долей головного мозга плода - наименее организованная структура с более низкими значениями КФА при сравнении с КСТ, ВМТ и КМТ (рис. 6).

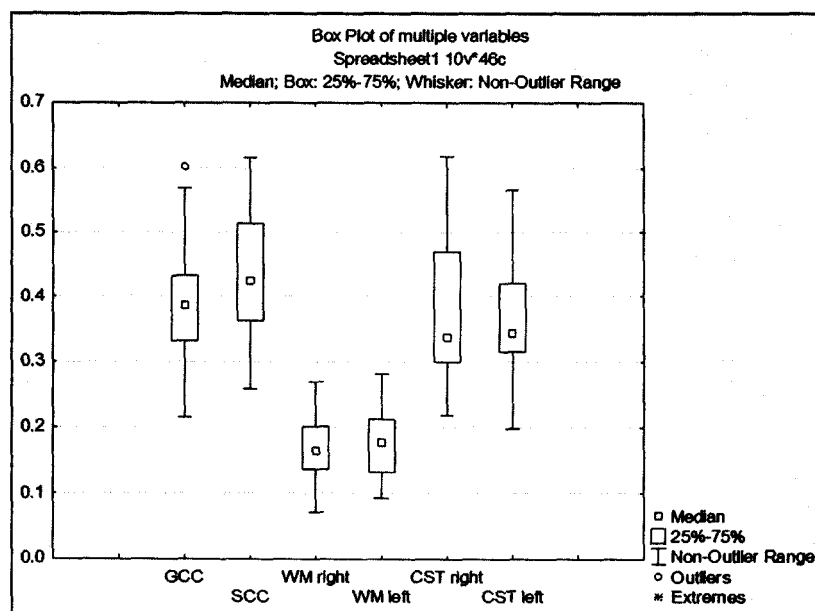


Рис. 6. Диаграмма размаха ROI. Прослеживаются медианы, степени разброса, минимальные и максимальных значения КФА в различных областях интереса: GCC – колено мозолистого тела, SCC – валик мозолистого тела, WM right – белое вещество правой лобной доли, WM left – белое вещество левой лобной доли, CST right – правый кортикоспинальный тракт, CST left – левый кортикоспинальный тракт. По оси абсцисс отложены значения КФА, по оси ординат – исследуемые зоны головного мозга.

Таким образом показано, что методика ДТ МРТ демонстрирует временно-пространственные изменения КФА у плодов с 20-й по 39-ю недели гестации. К 20-й неделе гестации визуализируются тракты КМТ, ВМТ, КСТ с обеих сторон, с 20-й по 39-ю недели гестации увеличивается количество и объем проводящих путей, повышается их дифференцировка. Это отражено не только в визуальной интерпретации 3D-трактограмм, но и в статистически значимых изменениях значений КФА с течением беременности.

При проведении отбора исследуемой группы было установлено, что методика ДТ МРТ информативна не только в оценке миелинизации белого вещества, но и в диагностике патологии развития головного мозга плода, в частности, агенезии мозолистого тела (рис. 7).

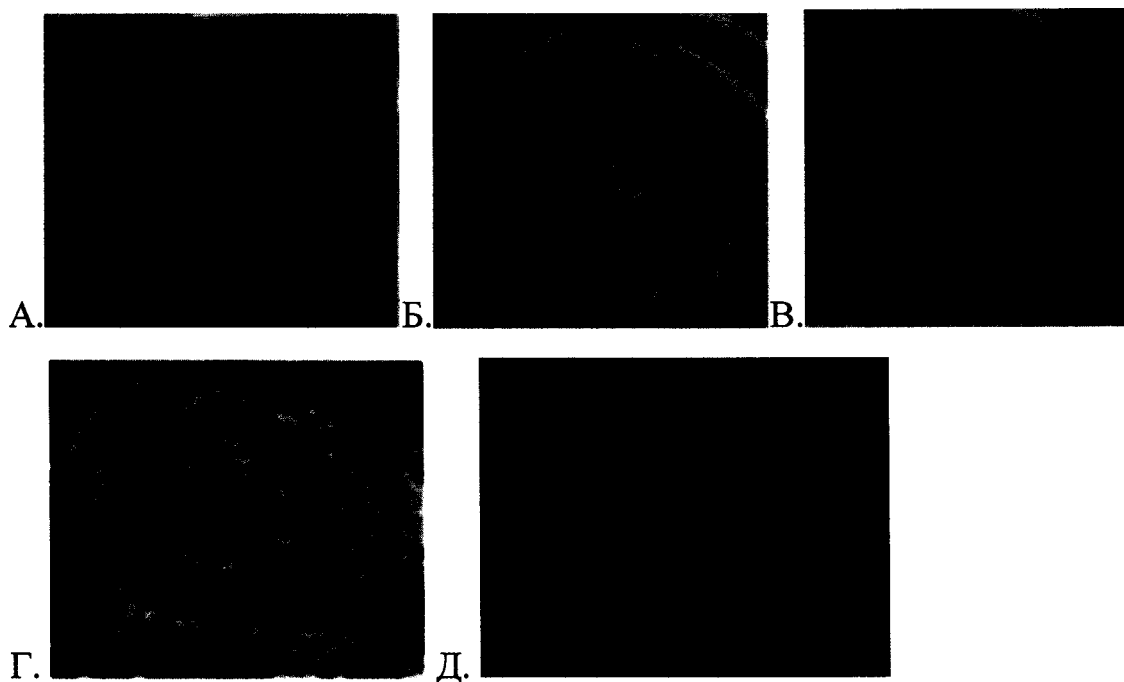


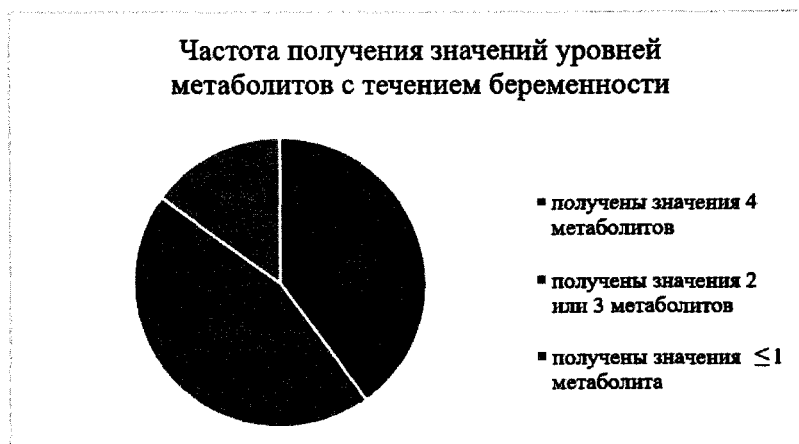
Рис. 7. Трактографическое отображение пучков Пробста в виде продольно ориентированных структур у плода с агенезией мозолистого тела на 23-й неделе гестационного срока. А – пучки Пробста (красный цвет) и кортикоспинальные тракты (сине-зеленый цвет), сагиттальная проекция. Б – продольно ориентированные пучки Пробста (красный цвет), аксиальная проекция. В – кортикоспинальные тракты (сине-зеленый цвет), корональная проекция. Г – измерение КФА в проекции пучков Пробста и белого вещества головного мозга (стрелка). Д – цветовая карта с отображением пучков Пробста (красный цвет).

Таким образом, ДТ МРТ позволяет изучить нормальное созревание головного мозга посредством анализа его микроструктурной организации, оценить формирование проводящих путей, подтвердить и характеризовать эктопичное расположение пучков Пробста, что предоставляет дополнительную информацию при пренатальном выявлении агенезии мозолистого тела.

Результаты пренатальной одновоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии головного мозга

Была оценена возможность получения значений уровней метаболитов при выполнении пренатальной ^1H -МРС на МР-аппарате с индукцией магнитного поля 3,0Т. Техническая реализация ^1H -МРС имела ряд существенных трудностей - на количество артефактов влияло движение плода и/или матери, предлежание плода. Так, предпочтительно головное предлежание, поскольку «фиксированная» головка плода в малом тазу беременной снижает количество двигательных артефактов.

Была оценена частота получения уровней метаболитов. Если у исследуемого плода были получены значения уровней всех четырех церебральных метаболитов (Naa, Cho, Cr, ml) – частоту получения считали высокой; 3-х или 2-х метаболитов – средней; в случае получения значений одного и менее метаболитов – низкой. По результатам анализа высокая частота получения значений уровней метаболитов был выявлена в 40% случаев, средняя – в 45%, низкая – в 15% (гист. 3).



Гист. 3. Результаты анализа частоты получения уровней исследуемых метаболитов с течением беременности (Naa, Cho, Cr, ml)

Согласно используемым t-критерию Стьюдента или тесту Манна-Уитни продемонстрировано отсутствие достоверных отличий уровней метаболитов головного мозга плодов с нормальным развитием и с наличием умеренной вентрикуломегалией ($p > 0,05$).

Были проанализированы отношения метаболитов к Cr: Naa/Cr, Cho/Cr и mI/Cr. При этом установлено статистически значимое снижение отношений Cho/Cr и mI/Cr ($p < 0,01$) (рис. 8).

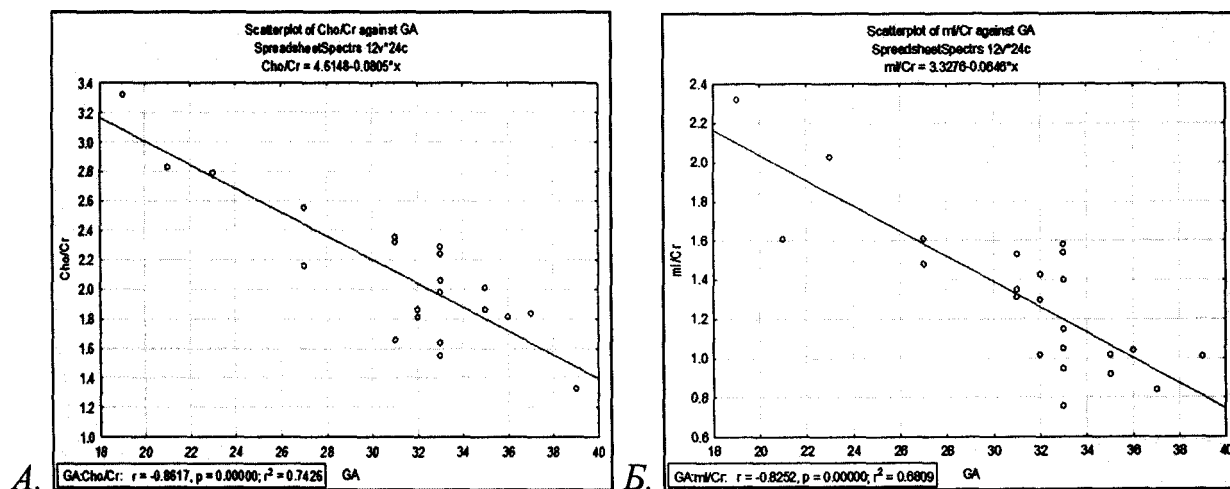


Рис. 8. Корреляционная зависимость между значениями отношений метаболитов с течением беременности: Cho/Cr (А) и mI/Cr (Б). По оси абсцисс отложены значения отношений метаболитов, по оси ординат – гестационный срок.

Таким образом показано, что методика пренатальной одновоксельной протонной МР-спектроскопии демонстрирует изменение отношений уровней церебральных метаболитов (Cho/Cr и mI/Cr) с 19-й по 39-ю недели гестации.

ВЫВОДЫ

1. Пренатальная диффузионная магнитно-резонансная томография головного мозга позволяет определить временно-пространственные изменения количественных диффузионных показателей: методика диффузионно-взвешенной МРТ – начиная с 23-й недели гестации, диффузионно-тензорной МРТ – с 20-й недели беременности.
2. Значения измеряемого коэффициента диффузии снижаются с течением гестации: в проекции Варолиевого моста, колена мозолистого тела и левой гемисферы мозжечка ($p < 0,01$); в проекции правого таламуса и правой гемисферы мозжечка ($p < 0,05$). Минимальные и максимальные средние взвешенные значения измеряемого коэффициента диффузии с течением гестационного срока варьируют: в полушариях мозжечка от $0,92 \times 10^{-3}$ до $1,97 \times 10^{-3}$ мм²/с; в белом веществе лобных долей от $1,13 \times 10^{-3}$ до $1,80 \times 10^{-3}$ мм²/с; в таламусах от $1,29 \times 10^{-3}$ до $1,64 \times 10^{-3}$ мм²/с; в колена мозолистого тела от $1,02 \times 10^{-3}$ до $1,72 \times 10^{-3}$ мм²/с; в валике мозолистого тела от $1,13 \times 10^{-3}$ до $2,05 \times 10^{-3}$ мм²/с; в Варолиевом мосте от $0,98 \times 10^{-3}$ до $1,99 \times 10^{-3}$ мм²/с.

3. Значения коэффициента фракционной анизотропии с течением беременности повышаются в проекции колена мозолистого тела и левого кортикоспинального тракта ($p < 0,01$), правого кортикоспинального тракта ($p < 0,05$) и снижаются в проекции белого вещества правой лобной доли ($p < 0,05$). Минимальные и максимальные значения коэффициента фракционной анизотропии с течением гестации варьируют в белом веществе лобных долей от 0,071 до 0,281; в кортикоспинальных трактах от 0,199 до 0,618; в колоне мозолистого тела от 0,215 до 0,602; в валике мозолистого тела от 0,258 до 0,617;
4. Значения измеряемого коэффициента диффузии, коэффициента фракционной анизотропии и метаболический состав головного мозга плода с нормальным развитием и с наличием умеренной вентрикуломегалии в исследованных зонах головного мозга достоверно не отличаются ($p > 0,05$);
5. Методика ДТ МРТ высокоинформативна в выявлении агенезии мозолистого тела головного мозга плода;
6. Методика пренатальной ^1H -МРС демонстрирует изменение отношений уровней церебральных метаболитов (Naa/Cr, Cho/Cr и ml/Cr), начиная с 19-й недели гестации: отношения Cho/Cr и ml/Cr с течением беременности снижаются ($p < 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки созревания головного мозга плода рекомендуется проводить методики диффузионно-взвешенной, диффузионно-тензорной МРТ и одновоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии во II и III триместрах гестации;
2. Для минимизации риска возникновения двигательных артефактов предпочтительно проводить МР-исследования в головном предлежании плода;
3. При подозрении на агенезию мозолистого тела головного плода рекомендуется проведение диффузионно-тензорной МРТ;
4. Для проведения пренатальной диффузионно-взвешенной МРТ рекомендуется использовать b-фактор 500 мм²/сек;
5. При наличии у плода по данным УЗИ изолированной умеренной вентрикуломегалии рекомендуется проведение экспертного метода диагностической оценки (МРТ) для уточнения диагноза и определения группы риска с необходимостью дальнейшего постнатального мониторинга;
6. При наличии у плода по данным УЗИ изолированной умеренной вентрикуломегалии нет необходимости в проведении дополнительных к структурной МРТ методик (диффузионно-взвешенной, диффузионно-

тензорной МРТ и одновоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Семенова, М.Д. Возможности магнитно-резонансной томографии в изучении формирования головного мозга плода / Т.Н. Трофимова, А.Д. Халиков, М.Д. Семенова // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – Т.4. С. 6-15.
2. Семенова, М.Д. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография головного мозга плода (обзор литературы и собственные данные) / Т.Н. Трофимова, А.Д. Халиков, М.Д. Семенова // REJR. – 2018. – Т.8. - №2. – С. 149-166.
3. Семенова, М.Д. Пренатальная протонная магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга / Т.Н. Трофимова, А.Д. Халиков, М.Д. Семенова и др. // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – Т.2. – С. 5-14.
4. Семенова, М.Д. Динамика коэффициента фракционной анизотропии при диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии головного мозга плода / Т.Н. Трофимова, А.Д. Халиков, М.Д. Семенова // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – Т.1. – С.132.
5. Семенова, М.Д. Оценка возможности проведения пренатальной протонной магнитно-резонансной спектроскопии головного мозга на различных параметрах сканирования / Т.Н. Трофимова, А.Д. Халиков, М.Д. Семенова // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – Т.1 (S). – С.108-109.
6. Семенова, М.Д. Пренатальная МР-трактография в выявлении агенезии мозолистого тела / Т.Н. Трофимова, А.Д. Халиков, М.Д. Семенова // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – Т.1 (S). – С. 108.
7. Семенова, М.Д. Возможность проведения и оценка динамики ИКД с течением беременности при диффузионно-взвешенной МРТ головного мозга плода / Семенова, М.Д., Халиков А.Д., Трофимова Т.Н. // Материалы научно-практической конференции «Немёновские чтения». – Спб., 2019. - С.56.
8. Semenova, M.D. Assesment of the dynamics of foetal brain metabolites with proton magnetic resonance spectroscopy / T. N. Trofimova, A. D. Khalikov, M. D Semenova // ECR. – 2019. - SS612. - B-0609.
9. Semenova, M.D. Assesment of the reproducibility of foetal proton magnetic resonance spectroscopy at different sequence settings / T. N. Trofimova, A. D. Khalikov, M. D Semenova // ECR. – 2019. - SS612. - B-0608.
10. Sokurenko, M.D. Analysis of the ratio or fractional anisotropy in diffusion tensor magnetic resonance imaging of the foetal brain / T. N. Trofimova, A. D. Khalikov, M.D. Sokurenko // ESR. – 2018. – EPOS. - C0181. - DOI-link <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2018/C-0181>

11. Sokurenko, M.D. The possibility of DTI MRI of the foetal brain / T. N. Trofimova, A. D. Khalikov, M.D. Sokurenko // ESR. – 2018. – EPOS. - C0180. - DOI-link <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2018/C-0180>