

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАДИОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ ИМ. АКАДЕМИКА А.М. ГРАНОВА МИНЗДРАВА РОССИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

Трофимова Татьяна Николаевна

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. Структурная, диффузионно-взвешенная, диффузионно-тензорная МРТ и одновоксельная протонная магнитно-резонансная спектроскопия в исследовании головного мозга плода (обзор литературы)	19
1.1. Современное состояние пренатальной диагностики.....	19
1.2. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография головного мозга плода.....	25
1.3. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография головного мозга плода.....	30
1.4. Одновоксельная протонная магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга плода.....	40
Глава 2. Клинический материал и методы исследования	50
2.1. Общая характеристика исследуемых	50
2.2. Безопасность проведенной пренатальной МРТ.....	53
2.3. Методика пренатальной структурной магнитно-резонансной томографии головного мозга плода	55
2.4. Методика пренатальной диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии	58
2.5. Методика пренатальной диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии	60
2.6. Методика пренатальной одновоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии головного мозга	66
2.7. Статистическая обработка полученных результатов	69
Глава 3. Результаты пренатальной диффузионно-взвешенной МРТ в оценке состояния головного мозга	71
3.1. Сопоставление данных УЗИ и структурной МРТ головного мозга плода	71
3.2. Оценка возможности проведения пренатальной МР-диффузии головного мозга в норме и при умеренной вентрикуломегалии	74
3.3. Количественный анализ ИКД в симметричных областях интереса головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии	75
3.4. Количественный анализ ИКД в подкорковых и стволовых областях головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии	85

3.5. Сравнительный анализ ИКД в различных областях головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии	91
Глава 4. Результаты диффузионно-тензорной МРТ в оценке состояния головного мозга плода	102
4.1. Оценка возможности проведения пренатальной МР-трактографии головного мозга в норме и при умеренной вентрикуломегалии	102
4.2. Количественный анализ КФА в симметричных областях интереса головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии	103
4.3. Количественный анализ КФА в подкорковых областях головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии	110
4.4. Сравнительный анализ КФА в различных областях головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии	113
Глава 5. Результаты одновоксельной протонной МР-спектроскопии в оценке состояния головного мозга плода	122
5.1. Оценка возможности проведения одновоксельной протонной МР- спектроскопии головного мозга в норме и при умеренной вентрикуломегалии	122
5.2. Сравнительный анализ уровней метаболитов головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии	124
5.3. Количественный анализ уровней церебральных метаболитов с течением гестационного срока	130
5.4. Анализ соотношений уровней церебральных метаболитов с течением беременности.....	134
Глава 6. Обсуждение комплементарного применения функциональных методик МРТ при пренатальном обследовании головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии	139
Выводы	156
Практические рекомендации	158
Список сокращений	159
Список литературы	161

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Сохранение здоровья детского населения является приоритетной задачей любого государства. Врожденные пороки развития (ВПР) - одна из главных причин перинатальной смертности [Lanzoni M., 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]. В первой половине беременности преобладают процессы формирования мозговых структур и миграции нейронов, а во второй – начало процессов миелинизации нервных волокон, при этом каждый порок имеет связь с определённым периодом развития нервной системы.

Оценка состояния головного мозга плода – сложная и актуальная проблема в современной акушерской практике. 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 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].

Степень разработанности темы

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. В настоящее время мировым стандартом нейровизуализации головного мозга плода с целью подтверждения, уточнения или опровержения патологии, выявляемой ультразвуковым методом исследования, является магнитно-резонансная томография (МРТ).

Пренатальная МРТ – высоко информативный, неинвазивный и безопасный метод исследования [Sanz Cortes M., 2017]. Несмотря на то, что история клинического применения МРТ плода за рубежом длится уже более трех десятилетий, в России метод используется недостаточно широко [Коростышевская А.М., 2012; Biegon A., 2014]. Более чем тридцатилетний опыт применения МРТ в пренатальной диагностике отражен более чем в 3000 публикаций, однако количество работ среди российских авторов невелико [Трофимова Т.Н., 2018; Халиков А.Д., 2013; Рогожин В.А., 2012; Коростышевская А.М., 2010].

В последнее время в пренатальной практике стало возможным применение не только традиционной МРТ, но и функциональных методик, таких как диффузионно-тензорная, диффузионно-взвешенная МРТ и протонная магнитно-резонансная спектроскопия (^1H -MPC).

Одной из важнейших методик, используемых в нейрорадиологии, является диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ МРТ), которая с недавнего времени используется не только для дифференциальной диагностики многих заболеваний головного мозга (нарушение мозгового кровообращения, опухолевые образования, воспалительные и дисметаболические изменения), но

и для получения дополнительной информации о формировании и структурной зрелости церебральной ткани [Коростышевская А.М., Савелов А.А., 2015].

В пренатальном периоде вследствие процессов клеточной пролиферации и формирования сети нервных волокон в белом веществе и коре изменяется микроструктурная церебральная организация. ДВ МРТ регистрирует хаотичное движение молекул воды в тканях. С увеличением количества липидов и снижением содержания воды в процессе миелинизации головного мозга характеристики этого движения изменяются. По данным Cartry С. (2010) и Sartor А. (2014) параллельно с морфологическим и функциональным созреванием мозгового вещества происходит прогрессивное снижение диффузии молекул воды [Cartry С., 2010; Sartor А., 2014]. Количественная оценка ДВ МРТ осуществляется с помощью определения абсолютного значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) на ИКД-картах, которые строятся автоматически на основе диффузионно-взвешенных изображений, полученных с различными значениями b -фактора градиента магнитного поля. По данным ряда авторов, для полноценного анализа созревания головного мозга плода необходимо не только получить информацию о значениях ИКД, коэффициента фракционной анизотропии (КФА), но и проанализировать полученные данные с помощью построения 3D-трактографии [Schneider J. F., 2013; Zanin. E., 2011; Prayer D., 2003; Righini A., 2010]. Публикации отечественных и зарубежных авторов, посвященные исследованию ДВ МРТ головного мозга плода при умеренной вентрикуломегалии в доступной литературе отсутствуют.

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) [Zanin. E., 2011]. Метод позволяет оценить проводящую систему нейрональных соединений и микроструктуру головного мозга, именуемую коннектомом, и

может быть использован на самых ранних этапах развития человека. Коннектом играет жизненно важную роль в структурной интеграции и функциональной спецификации мозговых систем [Song L., 2017]. В пренатальном периоде вследствие сложной молекулярной и клеточной пролиферации, нейрональной миграции, формирования сети нервных волокон и процесса миелинизации изменяется микроструктурная организация головного мозга [Коростышевская А.М., 2015, Volpe J. J., 2008]. Сбой в этой точно запрограммированной последовательности нередко приводит к драматическим морфологическим и структурным нарушениям [Song L., 2017]. ДТ МРТ отображает процессы миелинизации белого вещества головного мозга плода, информативна в выявлении его патологии [Mitter C., 2015]. Возможность контролировать процесс миелинизации белого вещества имеет решающее значение для понимания особенностей формирования головного мозга и диагностики заболеваний [Song L., 2017]. Детальное знание анатомии головного мозга и процессов его созревания на разных этапах может дать представление не только о нейробиологических основах и когнитивных расстройствах мозга, но и о таких процессах, как умственная отсталость, аутизм, шизофрения, биполярное расстройство, речевые дефекты [Нао Н., 2016].

Ранняя диагностика нарушения нормальных процессов миграции, миелинизации и синаптогенеза имеет большое значение для предотвращения необратимых изменений тканей головного мозга, приводящих к когнитивным, моторным и поведенческим дисфункциям [Knight M., 2018]. В настоящее время пренатальная ДТ МРТ является единственной неинвазивной методикой, позволяющей изучить белое вещество в норме и при патологическом изменении: оценить разрежение, обрыв, повреждение церебральных волокон при повреждении белого вещества, отразить ход основных проводящих путей [Cai Q., 2010].

ДТ-исследования пренатального периода немногочисленны [Song L., 2017; Tocchio S., 2015; Righini A., 2010; Zanin. E., 2011; Dubois J., 2008; Provenzale J.M., 2007; Gilmore J.H., 2007]. Публикаций российских авторов по

в доступной литературе не встречается. Иностранные исследования преимущественно посвящены технической реализации метода и оценке процесса миелинизации [Jakab A., 2017].

^1H -МРС головного мозга представляет собой информативный, неинвазивный метод диагностики, выполняемый комплементарно к структурной МРТ и предоставляющий уникальную информацию о церебральном метаболизме. На сегодняшний день исследования ^1H -МРС головного мозга плода малочисленны, результаты противоречивы и не систематизированы [Evangelou I.E., 2016]. За рубежом диагностические возможности пренатальной ^1H -МРС изучались ограниченным количеством исследователей, в основном, на здоровых плодах [Sanz-Cortes M., 2014; Vapat R., 2014; Cetin I., 2011; Berger-Kulemann V., 2013; Story L., 2011; Sanz-Cortes M., 2015]. Количество пренатальных исследований ^1H -МРС невелико, исходы беременности прослежены ограниченно или не прослежены вовсе [Biegon A., 2014]. Публикации российских авторов по данной теме в доступной литературе отсутствуют.

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 ml/Cr) с течением нормальной беременности;
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, ml/Cr) у плодов с умеренной вентрикуломегалией.

Научная новизна исследования

Впервые на достаточном объеме клинического материала (n=81) на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3,0Т было проведено комплементарное изучение возможностей функциональных исследований (диффузионно-взвешенной, диффузионно-тензорной МРТ и одновоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии) головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии.

Доказано, что методика пренатальной диффузионно-взвешенной МРТ позволяет отслеживать временно-пространственные изменения количественных диффузионных показателей у плодов с 23-й по 39-ю недели гестации. Определена динамика ИКД в различных зонах головного мозга с течением беременности. Установлено, что значения ИКД в норме и при умеренной ВМ в исследованных зонах головного мозга плода достоверно не отличаются ($p>0,05$).

Впервые определена динамика коэффициента фракционной анизотропии с течением беременности, полученного с помощью ДТ МРТ. Выявлены пространственно-временные изменения значений КФА у плодов с 20-й по 39-ю недели гестации. Доказано, что с течением беременности значения КФА повышаются в проекции колена мозолистого тела, левого кортикоспинального тракта ($p<0,01$), правого кортикоспинального тракта ($p<0,05$) и снижаются в проекции белого вещества правой лобной доли ($p<0,05$) с увеличением срока

гестации. Продемонстрировано, что значения КФА в норме и при умеренной вентрикуломегалии в исследованных зонах головного мозга плода достоверно не отличаются ($p > 0,05$).

Доказано, что методика пренатальной ДТ МРТ информативна в выявлении агенезии мозолистого тела (АМТ) головного мозга плода.

Впервые определена динамика концентраций метаболитов: N-ацетиласпартата, креатина, холина и миоинозитола (Naa, Cr, Cho, mI) головного мозга плода во втором и третьем триместрах беременности. Установлено, что методика пренатальной ^1H -МРС позволяет выявить изменение состава церебральных метаболитов, начиная с 19-й недели гестации. Отношения Cho/Cr и mI/Cr с течением беременности статистически значимо снижаются ($p < 0,01$). Метаболический состав головного мозга у плодов с нормальным постнатальным развитием и наличием умеренной ВМ достоверно не отличается ($p > 0,05$).

Теоретическая и практическая значимость

Доказано, что функциональные МРТ методики (ДВ-, ДТ МРТ и ^1H -МРС) позволяют объективно оценивать состояние головного мозга плода на различных этапах его формирования, дополняя и расширяя возможности структурной 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 головного мозга с наличием умеренной вентрикуломегалии с течением беременности.

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

Уточнено место комплементарных МР-методик (ДВ-, ДТ МРТ и ^1H -МРС) 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.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов. На первом этапе изучалась отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблеме. Всего проанализировано 130 источников, из них отечественных - 38, зарубежных - 92.

На втором этапе научной работы с помощью методов ДВ-, ДТ МРТ и ¹H-МРС была обследована 81 беременная (объект исследования – головной мозг плода). В зависимости от полученных результатов было выделено две группы: контрольная группа и группа плодов с наличием умеренной церебральной вентрикуломегалии.

На третьем этапе диссертационного исследования был произведен комплексный статистический анализ качественных и количественных данных в оценке церебрального созревания.

Основу работы составили результаты клинико-лабораторного и лучевого обследования с помощью структурной, диффузионно-взвешенной, диффузионно-тензорной МРТ и протонной магнитно-резонансной спектроскопии 81 беременной, которые находились под наблюдением в диагностическом Медико-Генетическом Центре г. Санкт-Петербурга или в Родильных домах №17 и №18 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 оценки его состояния. Пренатальную 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 двух 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, семь человек были исключены из общего количества исследуемых. Таким образом, исследование головного мозга плода с применением диффузионно-взвешенной, диффузионно-тензорной и одновоксельной магнитно-резонансной спектроскопии 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 по 39 недели (средний срок беременности - 31 неделя ± 2 дня).

Все исходы беременностей были отслежены постнатально.

МР-исследования были выполнены на МР-системе GE Discovery 750W (General Electric) с индукцией магнитного поля 3,0Т. Принимая во внимание физическое и психическое состояние беременной, гестационный срок, возможную сопутствующую патологию, длительность МР-исследования варьировала от 20 до 40 минут. Средняя длительность нахождения беременной в томографе составляла 30 минут. Все беременные подписали добровольное информированное согласие и были ознакомлены с основными характеристиками и деталями проведения МРТ.

Анестезиологическое пособие и седативные препараты не использовали, внутривенное контрастирование до и при проведении сканирования не применяли.

Исследование выполнялось в максимально комфортном для беременной положении: лежа на спине головой к апертуре магнита, перед началом сканирования вокруг зоны интереса (от диафрагмы до головок бедренных костей) размещали принимающую поверхностную 8-ми канальную фазово-кодирующую поверхностную катушку для исследования брюшной полости и малого таза.

Для разметки основных блоков срезов в качестве «анатомического локалайзера» для дальнейшей адаптации к позиции и анатомии плода вначале выполняли ориентировочные изображения (Localizer) в трех ортогональных плоскостях (сагиттальной, фронтальной и аксиальной) с использованием импульсной последовательности T2 SSFSE. Далее оценивали предлежание плода. В случае, если головка плода оказывалась в противоположном от принимающей катушки положении (например, в тазовом предлежании), катушку передвигали выше или ниже относительно туловища беременной до достижения минимального расстояния между головкой плода и катушкой. Данная методика позволяла достигнуть оптимального соотношения сигнал-шум и получить качественные последующие МР-срезы.

Для оценки состояния головного мозга плода исследуемым беременным была проведена структурная МРТ.

МР-исследование головного мозга плода предполагало выполнение следующих типов импульсных последовательностей: T2-ИП (SSFSE) в трех ортогональных плоскостях; T1-ИП в аксиальной плоскости; DWI-ИП (b-фактор - 0, 500 с/мм²) в аксиальной плоскости.

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 - 259x192 пк, фактор взвешенности - 0, 500 с/мм².

Продолжительность сканирования при ДВ МРТ составляла 20 сек.

На основе полученных ДВИ производили автоматическое построение параметрических карт ИКД с использованием программного обеспечения рабочей станции томографа.

При проведении ДВ МРТ в каждом случае выделяли зоны интереса округлой или овальной формы в проекции следующих структур головного мозга: белого вещества головного мозга лобных долей (билатерально); таламусов (билатерально); гемисфер мозжечка (билатерально); колена мозолистого тела; валика мозолистого тела; Варолиевого моста.

Площадь зоны интереса варьировала в зависимости от срока гестации и размеров головного мозга плода. Область интереса центрировалась на одну из вышеперечисленных структур и исключала такие дополнительные структуры, как cerebro-спинальная жидкость, костная ткань или субарахноидальное пространство.

Для выполнения ДТ МРТ использовали импульсную последовательность DTI (diffusion tensor imaging) с измерением диффузии в 16 направлениях. Полученные изображения обсчитывались с использованием встроенной постпроцессорной программы, которая включала в себя построение карт фракционной анизотропии (цветных и с градацией серого цвета), измеряемого коэффициента диффузии, диффузионного тензора, 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 3D-трактограммы.

Длительность ДТ МР-исследования составляла от 1 минуты 31 сек до 3 минут 47 сек.

Абсолютные значения КФА измеряли в проекции следующих областей интереса головного мозга: белого вещества лобных долей (билатерально); кортикоспинальных трактов (билатерально); колена мозолистого тела; валика мозолистого тела.

Для проведения ^1H -МРС-исследования головного мозга плода использовали встроенный программный пакет томографа. Выделение области интереса осуществлялось с помощью импульсной последовательности PRESS (point resolved spectroscopy) на параметрах TE (time echo, время эхо) - 35 мс и TR (time repetition, время повторения) – 1500 мс, где TE – время эхо, а TR – время задержки между повторяющимися импульсами. Длительность ^1H -МРС-исследования составляла 2 мин 20 сек.

Основными получаемыми нами метаболитами являлись: N-ацетиласпартат, холин, креатин и миоинозитол.

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 -МРС демонстрирует изменение отношений уровней церебральных метаболитов (Naa, Cho и mI) к креатину (Cr), начиная с 19-й недели гестации;
3. Значения ИКД, КФА и отношения уровней церебральных метаболитов (Naa/Cr, Cho/Cr, mI/Cr) в норме и при умеренной ВМ в исследованных зонах головного мозга плода достоверно не отличаются.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется значительным и репрезентативным объемом выборки исследуемых (n=81 плод), количеством проведенных МР-исследований головного мозга плода (n=226), количеством исследованных зон головного мозга с помощью ДВ МРТ (n=351), ДТ МРТ (n=276), количеством проанализированных с помощью протонной одновоксельной МР-спектроскопии уровней метаболитов (n=240) и их соотношений (n=300), а

также обработкой полученных данных современными статистическими методами.

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, Родильных домах №17 и №18.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на международных и отечественных конференциях: Европейском конгрессе радиологов (ESR, Вена 2018, 2019), научно-практической конференции молодых ученых «Немёновские чтения» (Санкт-Петербург, 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 РНЦРХТ (2018), ежегодной конференции в НИИ НДХиТ (Москва, 2018).

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

Личный вклад

Тема и план диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны совместно с научным руководителем на основании многолетних целенаправленных исследований.

Автор самостоятельно обосновал актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования, разработал формализованную карту, на основании которой создал электронную базу данных.

Диссертант самостоятельно проводил пренатальные структурную, диффузионно-взвешенную, диффузионно-тензорную МРТ и ¹H-MPC исследованным беременным, осуществлял постобработку полученных данных.

Личный вклад автора в изучение литературы, сбор, обобщение, анализ, статистическую обработку клинического материала и написание диссертации – 100%.

Публикации

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

Методы статистической обработки результатов исследования

Данные о беременных, результаты пренатального УЗИ, структурной, диффузионно-взвешенной, диффузионно-тензорной МРТ и ¹H-MPC заносили в специально разработанную электронную базу данных.

Статистический анализ и графическое представление результатов исследования выполняли с использованием программы Statistica 12.0 – для статистического анализа, Microsoft Office 2016 – для организации и формирования матрицы базы данных, подготовки графиков и диаграмм.

В ходе исследования применяли следующие процедуры и методы статистического анализа:

- Определение числовых характеристик переменных;
- Оценка соответствия эмпирического закона распределения количественных переменных теоретическому закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилка (W-тест);

- Оценка значимости различий средних значений количественных показателей в независимых выборках с применением t-теста Стьюдента или теста Манна-Уитни;
- Исследование корреляции признаков;
- Оценка корреляции между количественными признаками с применением теста ранговой корреляции Спирмена.

Глава 1. Структурная, диффузионно-взвешенная, диффузионно-тензорная МРТ и одновоксельная протонная магнитно-резонансная спектроскопия в исследовании головного мозга плода (обзор литературы)

1.1. Современное состояние пренатальной диагностики

Сохранение здоровья населения, особенно детского, является приоритетной задачей любого государства. Врожденные пороки развития (ВПР) - одна из главных причин перинатальной смертности [Lanzoni M., 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 - одна 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]. Согласно всемирному докладу об инвалидности ВОЗ (2011), 95 млн. детей являются детьми-инвалидами, в том числе у 5% новорожденных диагностируются ВПР [Доклад об инвалидности ВОЗ, 2011]. В России в 2014г. число детей-инвалидов с ВПР составило 21,0% от общего количества детей-инвалидов, тогда как в 2001г. - 19,2% [Лысенко К.Ю., 2016]. По данным О.Н. Потаповой (2012), в последнее время детская инвалидность существенно "помолодела" (табл. 1). Как следует из таблицы 1, в 2000г. максимальное количество впервые выявленных детей-инвалидов наблюдалось в возрастной группе 8—15 лет (33,5% и 30,8%), а в 2008г. - в возрастной группе 0—3 года (46,0%) [Тындик А., 2016; Потапова О.Н., 2012].

Таблица 1

Возрастная структура первичной инвалидности среди детей (%)

Возраст (годы)	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008

0-3	22,9	31,8	32,5	36,3	38,2	39,5	43,3	45,9	46,0
4-7	12,8	20,2	16,9	16,8	17,1	21,4	19,3	19,1	20,5
8-14	33,5	34,5	34,8	34,2	28,8	25,2	25,8	24,8	23,4
15 и более	30,8	13,5	15,8	12,6	15,7	13,9	11,6	10,2	10,0

Причины, вызывающие формирование врожденных пороков, различны. Эта патология может быть наследственной, если у будущих родителей есть отклонения в хромосомном наборе, инфекционной, в случае заражения будущей матери вирусом краснухи, кори, сифилиса и др., или этиологической – при наличии влияния во время беременности вредных факторов, таких как радиационное облучение, недостаток необходимых нутриентов, злоупотребление алкоголем, наркотическими средствами, табаком, и т.д. По данным ВОЗ, врожденные аномалии развития можно определить как структурные или функциональные отклонения от нормы (например, метаболические расстройства), которые проявляются в период внутриутробного развития и могут быть выявлены до рождения, во время рождения или на более поздних этапах жизни. Некоторые ВПР можно предупредить с помощью методов профилактики (вакцинации, адекватного потребления фолиевой кислоты, йода и т.д.), надлежащей дородовой медицинской диагностики, а также корректировать при помощи педиатрической хирургии и своевременного лечения новорожденных [Информационный бюллетень ВОЗ, 2016].

В настоящее время в качестве скрининга за течением беременности в большинстве стран мира применяют УЗИ плода. Периодичность скрининговой УЗ-программы в разных странах варьирует: в США сканирование проводится одноэтапно на 18-й неделе гестации, в Германии и скандинавских странах - в два этапа (на 12-14 и 22-23 неделях беременности) [Трофимова Т.Н., 2011]. В России с целью выявления ВПР, определения темпов роста и оценки состояния

плода установлен трехэтапный УЗ-скрининг: на 11-14, 20-22 и 32-34 неделях гестации [Приказ МЗ РФ №457 от 28.12.2002г. и №808н от 2.10.2009г.].

По частоте встречаемости ВПР ЦНС занимают 2-е место среди аномалий развития, уступая только порокам системы кровообращения [Шерстнева О.В., 2012]. Прогноз при врожденных аномалиях ЦНС в первую очередь зависит от вида порока, наличия сочетанных аномалий и хромосомных дефектов. Классификация мальформаций головного мозга обширна, известны последовательные этапы церебрального онтогенеза. Так, в первой половине беременности преобладают процессы формирования мозговых структур и миграции нейронов, а во второй – начало процессов миелинизации нервных волокон, при этом каждый порок развития имеет связь с определённым периодом развития нервной системы:

- дорзальная индукция (третья-четвертая недели гестации; происходит образование нервной трубки, клеток оболочек мозга, каудальных отделов нервной трубки), при нарушении процесса дорзальной индукции основными пороками являются анэнцефалия, энцефалоцеле, мальформация Арнольда-Киари;

- вентральная индукция (пятая-десятая недели гестации; происходит формирование передних отделов мозга и структуры лица), при нарушении вентральной индукции среди основных пороков ЦНС выделяют голопрозэнцефалию, септооптическую дисплазию, лобарную аплазию, агенезию прозрачной перегородки;

- нейрональная и глиальная пролиферация (второй-пятый месяцы гестации; происходит пролиферация нейронов и глии в перивентрикулярных участках), при нарушении нейрональной пролиферации основными пороками являются микролиссэнцефалия, гемимегалэнцефалия, факоматозы, мегалэнцефалия и др.;

- нейрональная миграция (третий-пятый месяцы гестации; происходит смещение клеток к периферии и формирование коры и субкортикальных структур, а также формирование слоёв коры мозжечка), при нарушении

процесса нейрональной миграции основными пороками являются лиссэнцефалия, гетеротопия, агенезия мозолистого тела и др.;

- организация и миелинизация (с 6-го месяца гестации до постнатального периода; происходит формирование слоёв коры, развитие аксонов, дендритов, синапсов, при нарушении организации и миелинизации основными пороками являются полимикрогирия, шизэнцефалия, микродисгенезия [Шевченко А.А., 2014].

Наиболее частой патологией ЦНС плода по результатам УЗИ является вентрикуломегалия [Fox N., 2018]. ВМ проявляется как увеличение размеров боковых желудочков головного мозга. Выявление ВМ всегда представляет собой диагностическую дилемму, т.к. может свидетельствовать о хромосомных нарушениях, внутриутробном инфицировании плода, нарушении мозгового кровообращения, аномалиях формирования коры головного мозга, агенезии мозолистого тела и другой церебральной и экстрацеребральной патологии, а может являться «безобидной» находкой. В нескольких исследованиях было показано, что встречаемость сочетанных пороков развития при ВМ достигает 50%. Частота неврологических осложнений при пренатальном выявлении изолированной умеренной ВМ – не менее 27% [Abuhamad A., 2011].

Умеренная ВМ является УЗ-маркером хромосомных болезней плода, в частности болезни Дауна. Риск наличия болезни Дауна возрастает в 9 раз по сравнению со здоровой группой, поэтому даже при отсутствии УЗ-маркеров и нормальных результатах биохимических скрининговых тестов целесообразно выполнение кариотипирования плода [Ouahba J., 2006].

ВМ является одной из самых частых находок у беременных с доказанной внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ) и обнаруживается у 18% инфицированных плодов. При наличии у плода ЦМВ выявление умеренной ВМ головного мозга свидетельствует о неблагоприятном прогнозе для новорожденного. ВМ также является проявлением внутриутробного инфицирования вирусами краснухи и токсоплазмоза. Однако маркеры внутриутробного инфицирования могут иметь крайне незначительные

проявления, из-за чего зачастую происходит их «пропуск» на первом этапе антенатального скрининга. Вероятность ложноотрицательной диагностики ВМ варьирует в достаточно широких пределах и у 3,7–50,0% детей после рождения помимо умеренной ВМ выявляются другие сочетанные аномалии развития [Abuhamad A., 2011]. В связи с этим ВМ выступает наиболее частым показанием для проведения МРТ плода [Коростышевская А.М., Завадовская В.Д., 2010]. МРТ позволяет установить причину ВМ, оценить размеры желудочков, патологию их стенок, наличие кровоизлияния, перивентрикулярной лейкодистрофии или гетеротопии, состояние хориоидальных сплетений, мозолистого тела, вещества головного мозга, герминальной зоны и извилин, структур задней черепной ямки [Трофимова Т.Н., 2011; Халиков А.Д., 2013; Завадовская В.Д., 2010]. С помощью МРТ возможно не только определить нарастание ВМ, но и установить появление признаков сочетанных пороков развития. В исследовании Ouahba J. et al. было показано, что у 11% плодов наблюдалось нарастание ВМ, что свидетельствовало о более высоком риске задержки неврологического развития по сравнению с группой, у которой ВМ не прогрессировала. Кроме того, у 7% плодов при увеличении срока беременности были выявлены не диагностированные ранее сочетанные пороки развития [Ouahba J., 2006].

В настоящее время установлены следующие нормативные значения размеров боковых желудочков: размер преддверия заднего рога бокового желудочка менее 10 мм признан нормальным; значения от 10 до 15 мм рассматриваются как умеренная ВМ, при значениях выше 15 мм устанавливается выраженная ВМ [Abuhamad A., 2011]. При отсутствии сочетанных пороков развития ВМ считается изолированной.

О настороженном отношении акушеров-гинекологов к умеренной ВМ головного мозга плода также свидетельствует тот факт, что некоторые авторы предлагают проводить повторные УЗИ головного мозга каждые 2 недели после установления диагноза. На сегодняшний день, стандартный протокол ведения

беременности при изолированной умеренной ВМ включает детальный осмотр анатомии плода в центре экспертного уровня, проведение пренатальной МРТ, кариотипирование, анализ сыворотки крови беременной женщины на наличие антител группы G и M к вирусу краснухи, токсоплазмы и ЦМВ [Abuhamad A., 2011].

Вероятная причина выявления пороков развития в более раннем возрасте - улучшение качества пренатальной диагностики. Однако, по мнению Кулакова В.И. (2007), результативность пренатальной диагностики в России пока недостаточна [Кулаков В.И., 2007]. Так, по данным исследования за 2004 год в России показанием к прерыванию беременности у 6470 женщин являлись своевременно диагностированные ВПР и хромосомные аномалии. В то же время только в акушерских стационарах родилось 47 524 детей с различными пороками, из которых умерло 1178 человек [Кулаков В.И., 2007]. Эти цифры свидетельствуют о недостаточном охвате беременных качественной пренатальной диагностикой.

Высокая потребность в информации о состоянии головного мозга плода объясняет неугасающий интерес к технологиям, обеспечивающим диагностику внутриутробного периода как на скрининговом (УЗИ), так и на экспертном уровнях (МРТ).

В настоящее время мировым стандартом нейровизуализации головного мозга плода с целью подтверждения, уточнения или опровержения патологии, выявляемой ультразвуковым методом исследования, является МРТ. Пренатальная МРТ – высоко информативный, неинвазивный и безопасный метод исследования [Sanz Cortes M., 2017]. Несмотря на то, что история клинического применения МРТ плода за рубежом длится уже более трех десятилетий, в России метод используется недостаточно широко [Коростышевская А.М., 2012; Трофимова Т.Н., 2011]. Более чем тридцатилетний опыт применения МРТ в пренатальной диагностике отражен более чем в 3000 публикаций, однако количество работ российских авторов

невелико [Трофимова Т.Н., Халиков А.Д., 2011; Коростышевская А.М., 2010]. В последнее время в пренатальной практике стало возможным применение не только традиционной МРТ, но и функциональных методик, таких как диффузионно-тензорная, диффузионно-взвешенная МРТ и протонная магнитно-резонансная спектроскопия.

1.2. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография головного мозга плода

С недавнего времени диффузионно-взвешенная МРТ используется не только для дифференциальной диагностики различных заболеваний головного мозга (нарушение мозгового кровообращения, опухолевые образования, воспалительные и дисметаболические изменения), но и для привнесения дополнительной информации о формировании и структурной зрелости церебральной ткани [Коростышевская А.М., Савелов А.А., 2015].

В пренатальном периоде вследствие процессов клеточной пролиферации и формирования сети нервных волокон в белом веществе и коре изменяется микроструктурная церебральная организация. ДВ МРТ регистрирует хаотичное движение молекул воды в тканях [Коростышевская А.М., Савелов А.А., 2015]. С увеличением количества липидов и снижением содержания воды в процессе миелинизации головного мозга характеристики этого движения изменяются. По данным Cartry С. (2010) и Sartor А. (2014) параллельно с морфологическим и функциональным созреванием мозгового вещества происходит прогрессивное снижение диффузии молекул воды [Sartor А. 2014; Cartry С., 2010].

Количественная оценка ДВ МРТ осуществляется с помощью определения абсолютного значения измеряемого коэффициента диффузии на ИКД-картах, которые строятся автоматически на основе диффузионно-взвешенных изображений, полученных с различными значениями b-фактора градиента магнитного поля. ИКД – это рассчитанное значение коэффициента диффузии в каждом пикселе, при этом, чем больше диффузия, тем больше ИКД. Так, диффузия воды в ликворе выше, чем в паренхиме мозга [Китаев С.В., 2012].

Предполагается, что показатели измеряемого коэффициента диффузии демонстрируют инициацию миелинизации раньше, чем стандартные T1- и T2-ВИ [Schneider J. F., 2013; Zanin. E., 2011; Prayer D., 2003; Righini A., 2010]. По данным ряда авторов, для полноценного анализа созревания головного мозга плода необходимо получить информацию о значениях ИКД, КФА, а в качестве метода проверки необходимо построение 3D-трактографии [Schneider J. F., 2013; Zanin. E., 2011; Prayer D., 2003; Righini A., 2010].

Техническая реализация пренатальной ДВ МРТ имеет ряд трудностей, а именно - наличие двигательных артефактов (поэтому предпочтительно проведение исследования на более поздних сроках - на втором и третьем триместрах гестации) и предлежание плода, которое также влияет на количество двигательных артефактов. Предпочтительно головное предлежание, поскольку «фиксированная» головка плода в малом тазу беременной снижает количество артефактов от движения.

Интересно различие мнений ряда исследователей о роли величины b-фактора в ДВ-исследованиях. Так, Jiang et al. (2009) использовал b-фактор = 500 с/мм², Righini et al. (2010) и Kim et al. (2008) – 600 с/мм², Bui et al. (2006) и Kasprian et al. (2008) - 700 с/мм², Baldoli et al. (2002) - 1000 с/мм² [Righini A., 2010; Bui T., 2006; Kasprian G., 2008; Jiang S., 2007; Baldoli C., 2002; Kim D., 2008]. При ДТ МРТ новорожденных и детей в возрасте от 5 до 13 лет обычно используют более высокое значение b-фактора - 1000 с/мм² [Righini A., 2010; Lebel C., 2009; Wozniak J. R., 2009]. Такое же значение b-фактора использовалось и рядом научных групп (Huang et al., 2009; Vasung et al., 2011; Widjaja et al., 2009) в посмертных исследованиях ДТ МРТ головного мозга плода [Widjaja E., 2009; Huang H., 2009; Vasung L., 2010; Vasung L., 2011]. Таким образом, единого стандарта использования b-фактора в пренатальных ДВ-исследованиях не существует.

Количество работ, опубликованных на тему неинвазивной оценки формирования головного мозга при нормальном и патологическом церебральном развитии невелико [Коростышевская А.М., Савелов А.А., 2015].

Исследования пренатальной ДВ МРТ, посвященные изучению головного мозга в норме или при наличии какой-либо патологии также немногочисленны. Единичное российское исследование по данной теме принадлежит А.М. Коростышевской и соавт. [Коростышевская А.М., Савелов А.А., 2015]. В данном исследовании продемонстрированы результаты анализа ДВ МРТ у 17-ти плодов с 20-й по 35-ю недели гестации. Измеряли абсолютное значение ИКД на ИКД-картах и его стандартное отклонение по ДВИ в мосте, симметричных участках гемисфер мозжечка, таламусах и белом веществе полушарий головного мозга. Было выявлено статистически значимое снижение ИКД во всех исследованных областях головного мозга. При этом, значения ИКД были выше в белом веществе полушарий мозга, чем в таламусе, гемисферах мозжечка и мосте.

Согласно исследованию Schneider J.F. и соавт. (2013) значения ИКД в белом веществе головного мозга превышают таковые в гемисферах мозжечка ($1.68 \pm 0.05 \times 10^{-3}$ с/мм² против $1.25 \times 10^{-3} \pm 0.06$ с/мм²). Самые низкие значения ИКД были зафиксированы в Варолиевом мосту ($1.11 \times 10^{-3} \pm 0.05$ с/мм²). Значения ИКД таламусе промежуточны - $1.25 \times 10^{-3} \pm 0.04$ с/мм². С увеличением гестационного срока прослеживалась линейная негативная корреляция (регрессия) значений ИКД в гемисферах мозжечка и таламусе [Schneider J.F., 2013].

Интересно исследование Arthurs O. и соавт. (2016), проанализировавших наличие различий значений ИКД у плодов без патологических изменений головного мозга и у плодов с выраженной ЗВУР (b-фактор= 0 и b = 700 с/мм²). Значения ИКД были определены в белом веществе лобных и затылочных долей, семиовальных центрах, таламусах, гемисферах мозжечка и Варолиевом мосту. Гестационный срок у плодов без патологических изменений головного мозга и у плодов с выраженной ЗВУР был эквивалентен (30.2 ± 1.6 недель у плодов с ЗВУР против 30.7 ± 1.4 недель у плодов с нормальным развитием). По сравнению со здоровой группой у плодов с ЗВУР были продемонстрированы значительно более низкие значения ИКД в белом веществе лобной доли

(1.97 ± 0.23 против $2.17 \pm 0.22 \times 10^{-3}$ с/мм²; $P < 0.0001$), таламусе
(1.04 ± 0.15 против $1.13 \pm 0.10 \times 10^{-3}$ с/мм²; $P = 0.0002$), семиовальных центрах
(1.86 ± 0.22 против $1.97 \pm 0.23 \times 10^{-3}$ с/мм²; $P = 0.01$) и Варолиевом мосте
(0.85 ± 0.19 против $0.94 \pm 0.12 \times 10^{-3}$ с/мм²; $P = 0.043$). При этом аномального МР-сигнала на обычных последовательностях выявлено не было. Авторы предполагают, что микроструктурные изменения, которые могут быть идентифицированы с помощью ДВ МРТ являются полезным индикатором повреждения мозговой ткани в связи с выраженной ЗВУР. Сниженные значения ИКД в белом церебральном веществе могут быть объяснены ненормальным созреванием мозговой ткани. По данным авторов, после 30-й недели гестационного срока значения ИКД постепенно снижаются. Это позднее снижение уровня ИКД объясняется уменьшением общего содержания мозговой воды, увеличением концентрации липидов, связанных с миелинизацией, и изменением внутриклеточных концентраций макромолекул. В популяции плодов с ЗВУР со средним гестационным возрастом $30,4 \pm 1,74$ недели снижение значений ИКД в белом веществе связано с задержкой созревания. Обычно снижение значений ИКД после 30-ти недель беременности происходит быстрее в затылочных долях - здесь миелинизация наступает раньше, следовательно, значения ИКД более низкие, чем во фронтальных областях. У плодов с ЗВУР было обнаружено значительное снижение значений ИКД во фронтальных областях по сравнению с контрольной группой. Это говорит о том, что лобные доли особенно восприимчивы к хроническому сосудистому инсульту [Arthurs O., 2016].

Другой гипотезой подобных низкий значений ИКД у плодов с ЗВУР является продолжающееся острое ишемическое поражение в этих областях, которые, вероятно, являются самыми уязвимыми к гипоксии. Эта гипотеза менее вероятна, поскольку гистопатологическое подтверждение было получено только в двух случаях. Две беременности с тяжелой ЗВУР были прерваны, и

мозг плода продемонстрировал смешанные острые и хронические травмы, связанные с гипоксией и отеком белого вещества [Arthurs O., 2016].

Согласно данным N. Padilla и соавт. (2014), исследования младенцев с ЗВУР также продемонстрировали снижение объема серого вещества в таламусах. Структурные изменения в этих областях мозга, включающие проекционный и ассоциативный тракты, могут объяснить нарушения развития, такие как когнитивные, эмоциональные или поведенческие расстройства встречающиеся у детей с ЗВУР в последующей жизни [Padilla N., 2014].

В своем исследовании Arthurs O. J. и соавт. (2017) намеренно выбрали когорту плодов с сильно выраженной ЗВУР, чтобы подчеркнуть различия между ними и здоровой группой. Перспектива изучения потенциального порогового значения ИКД у плодов с менее выраженной ЗВУР связана с дальнейшими исследованиями. Авторы считают, что проспективные исследования с постнатальной визуализацией и долгосрочной стандартизированной нейропсихологической оценкой детей до 7 лет необходимы для определения прогностической ценности ДВ МРТ у плодов с ЗВУР. Действительно, некоторые когнитивные задержки или специфические нарушения (диспраксия и синдром дефицита внимания с гиперактивностью) могут быть диагностированы только в школьном возрасте [Arthurs O., 2016].

Согласно исследованию Schneider M.M. и соавт. (2009), проанализировавших значения ИКД у 28 здоровых плодов, значения ИКД были выше в лобных долях и в перивентрикулярном белом веществе, ниже – в таламусах и Варолиевом мосту. Изменения ИКД в белом веществе лобной доли были незначительны: с течением беременности ИКД снижался в перивентрикулярном белом веществе, таламусах, базальных ганглиях, мозжечке и Варолиевом мосту [Schneider M.M., 2009].

1.3. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография головного мозга плода

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 [Zanin. E., 2011]. Метод позволяет оценить проводящую систему нейрональных соединений и микроструктуру головного мозга, именуемую коннектомом, и может быть использован на самых ранних этапах развития человека. Коннектом играет жизненно важную роль в структурной интеграции и функциональной спецификации мозговых систем [Song L., 2017]. В пренатальном периоде вследствие сложной молекулярной и клеточной пролиферации, нейрональной миграции, формирования сети нервных волокон и процесса миелинизации изменяется микроструктурная организация головного мозга [Коростышевская А.М., 2015]. Сбой в этой точно запрограммированной последовательности нередко приводит к драматическим морфологическим и структурным нарушениям [Song L., 2017]. ДТ МРТ отображает процессы миелинизации белого вещества головного мозга плода, информативна в выявлении его патологии [Mitter C., 2015]. Возможность контролировать процесс миелинизации белого вещества имеет решающее значение для понимания и диагностики заболеваний, влияющих на развитие мозга [Song L., 2017, Коростышевская А.М., 2015]. Детальное понимание анатомии головного мозга и процессов его созревания на разных этапах может дать представление не только о нейробиологических основах и когнитивных расстройствах мозга, но и таких процессах, как умственная отсталость, аутизм, шизофрения, биполярное расстройство, речевые дефекты [Нао Н., 2016].

Область применения ДТ МРТ широко известна у взрослых и у детей – это нейрохирургия, нейроонкология, психиатрия, в частности диагностика нейродегенеративных расстройств, эпилепсии, рассеянного склероза,

нарушений мозгового кровообращения и др. [Левашкина И.М., 2016; Provenzale J.M., 2007]. У новорожденных метод применяется в основном для оценки степени зрелости головного мозга и мониторинга его развития [Dubois J., 2008; Provenzale J.M., 2007]. С точки зрения нейронауки постнатально оптимальным объектом для изучения развития белого вещества головного мозга является недоношенный новорожденный (на 24-26 неделе гестации) [Provenzale J.M., 2007, Gilmore J.H., 2007]. Несмотря на это, ДТ-исследования раннего постнатального периода немногочисленны [Song L., 2017; Toschio S., 2015; Righini A., 2010; Dubois J., 2008]. Публикаций российских авторов об исследованиях, посвященных пренатальной ДТ МРТ в доступной литературе не встречается. Иностраные исследования преимущественно посвящены технической реализации метода и оценке процесса миелинизации [Jakab A., 2017].

В основе ДТ МРТ лежит измерение величины и направленности диффузии молекул воды в каждом объемном элементе изображения. Диффузия воды происходит вдоль аксона вследствие наличия у него изолирующей миелиновой оболочки и обозначает его направление и целостность [Китаев С.В., 2012]. В отличие от стандартных импульсных последовательностей, ДТ МРТ предоставляет возможность оценивать полученные изображения не только качественно, но и количественно. Основными показателями, вычисляемыми из значений диффузионного тензора, являются измеряемый коэффициент диффузии и фракционная анизотропия). ФА – это относительная величина, характеризующая степень анизотропии, то есть степень направленности структур и их целостность [Мазуренко Е.В., 2014]. ФА равна нулю, когда диффузия однородна во всех направлениях, при направленной диффузии значение ФА приближается к единице (например, в высокоорганизованных структурах белого вещества головного мозга) [Китаев С.В., 2012].

За рубежом ДТ МРТ используется для оценки миелинизации головного мозга [Трофимова Т.Н., Халиков А.Д., 2011].

Для проведения пренатальной ДТ МРТ используют МР-аппараты с напряженностью магнитного поля от 1,5Т до 3,0Т; 4,6- или 8-ми элементные фазово-кодирующие катушки для исследования сердца, брюшной полости и малого таза. По данным А. Јакаб и соавт. (2017) качество получаемого изображения на МР-аппарате с напряженностью магнитного поля 3,0Т превышает таковое на 1,5Т [Јакаб А., 2017]. Исследование проводится в положении лежа на спине. Положение на левом боку, принимаемое для исключения синдрома сдавления нижней полой вены нежелательно, поскольку изменяет геометрию используемой катушки.

На качество ДТ-исследования влияет предлежание плода, гестационный срок, количество околоплодных вод, степень выраженности материнской жировой клетчатки, положение радиочастотной катушки, а также время сканирования, зависящее от толщины среза и количества направлений. Одной из главных проблем при сканировании плода является его постоянное движение (рис. 1).

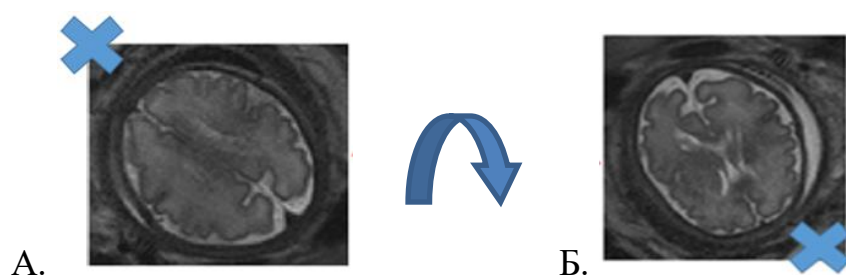


Рис. 1. Движение плода в процессе сканирования («между срезами»). А - аксиальный срез головного мозга плода, лобные доли проекционно направлены на 11 часов условного циферблата. Б - через 2 секунды плод повернулся на 180°, лобные доли головного мозга проецируются на 17 часов условного циферблата.

Частота возникновения двигательных артефактов при проведении ДТ МРТ коррелирует с размером головки плода. Так, по данным G. Kasprian и соавт. (2008), поворот головки плода более чем на 2,6 см ведет к невозможности получения трактографической картины [Soman S., 2012; Kasprian G., 2008]. «Иммобилизированное» положение головки плода в малом тазу снижает риск возникновения двигательных артефактов, поэтому

исследование предпочтительно проводить на поздних сроках беременности [Zanin. E., 2011]. На сегодняшний день стратегию оптимизации качества выполнения ДТ МРТ изучает и разрабатывает ряд научно-исследовательских групп, но модернизация все еще необходима [Rousseau F., 2014; Zanin. E., 2011; Jiang S., 2007; Jiang S., 2009].

Наиболее раннее обнаружение трактов белого вещества головного мозга - на 13-й неделе гестации представлено в исследовании Н. Huang и соавт. (2009), анализирующем посмертные диффузионно-тензорные магнитно-резонансные томограммы [Zanin. E., 2011; Huang H., 2009]. В исследовании С. Mitter и соавт. (2015) продемонстрировано точное совпадение пренатальной и посмертной ДТ МРТ на более поздних сроках беременности [Mitter C., 2015].

Самое раннее прижизненное выявление комиссуральных, проекционных и ассоциативных волокон относится к 20-й неделе беременности, а патологических, эктопических волокон – к 23-25 неделям [Jakab A., 2017].

Возможность и частота визуализации основных проводящих структур белого вещества головного плода при ДТ МРТ была оценена в исследовании А. Jakab et al. (2017) [Jakab A., 2017]. Исследование было проведено у 30-ти плодов, из которых у 24-х выявили патологию, а у шести не диагностировали неврологических отклонений. ДТ МРТ выполняли на МР-аппаратах с напряженностью магнитного поля 1,5Т и 3,0Т, для оценки корректности получаемых данных в каждом случае диффузионно-тензорную импульсную последовательность повторяли трижды. По данным авторов в связи с двигательными артефактами корректная реализация ДТ МРТ возможна в 75% случаев. Принимая во внимание технические трудности при проведении пренатальной ДТ МРТ головного мозга на 2-3 триместре гестации, в работе было оценено пять основных волоконных пучков: колена и валик мозолистого тела (КМТ и ВМТ), заднее бедро внутренней капсулы (ВК), тракты ствола мозга, височные и затылочные ассоциативные пути. Структура считалась обнаруживаемой, если радиолог с опытом нейровизуализации плода определял ее по крайней мере на двух аксиальных изображениях карты фракционной

анизотропии. Тракты, определяемые на трех сканах, расценивались как «высоко дифференцируемые», на двух - как «умеренно дифференцируемые», на одном скане – «слабо дифференцируемые». Тракты, не определяемые ни на одном из полученных сканов, считались не визуализируемыми. Частота визуализации различных трактов существенно варьировала: тракты колена мозолистого тела определялись в 69% случаев, валика мозолистого тела - в 60%, заднего бедра внутренней капсулы – в 64%, ствола головного мозга – в 41%, височно-затылочные ассоциативные пути (ВЗАП) - в 61% (табл. 2).

Табл. 2.

Возможность и частота визуализации различных трактов головного мозга плода [Jakab A., 2017].

Структура	«Не визуализируемые», %	«Слабо дифференцируемые», %	«Умеренно дифференцируемые», %	«Высоко дифференцируемые», %	Частота визуализации (среднее значение)
КМТ	16	8	28	48	69,3
ВМТ	20	16	28	36	60
ВК	6,67	33,3	20	40	64,4
ствол	30	30	26,7	13,3	41,1
ВЗАП	20	20	16,7	43,3	61,1

Следует отметить, что связи между сроком гестации плода и визуализацией основных проводящих путей авторами обнаружено не было [Jakab A., 2017]. К 20-й неделе гестации определялись все комиссуральные и проекционные проводящие пути за исключением трактов ствола головного мозга, которые не визуализировались в 60% случаев. Предполагается, что это связано с окружающей данные структуры цереброспинальной жидкостью и возникающих от пульсации тканей артефактов. Для достижения достоверных результатов исследования при сканировании плода авторы рекомендуют повторять методику ДТ МРТ дважды.

Исследование A. Jakab и соавт. (2017) противоречит исследованию коннектома головного мозга плода L. Song и соавт. (2017). Авторы выявили, что с 20-й по 40-ю недели гестации увеличивается количество и объем проводящих путей, повышается их дифференцировка. При этом с 20-й по 35-ю недели беременности эти процессы происходят более выражено, чем на 35-40 неделях, что авторы связывают с медленным ростом более длинных ассоциативных волокон [Song L., 2017].

Таким образом, единого мнения о том, существует ли связь между сроком гестации и возможностью пренатальной визуализации проводящих путей головного мозга, а значит, и более ранней диагностикой возможной патологии, не существует. В исследовании A. Jakab в 80% случаев изучали патологически измененный головной мозг, а, следовательно, сопоставлять полученные данные с исследованием нормального мозга некорректно. Таким образом, необходимы дополнительные исследования о возможности получения качественных трактограмм при пренатальной ДТ МРТ.

Известно, что нарушения нормальных процессов миграции, миелинизации и синаптогенеза у недоношенных детей приводят к когнитивным, моторным и поведенческим дисфункциям [Knight M., 2018]. Поэтому ранняя диагностика имеет большое значение для предотвращения необратимых изменений тканей головного мозга. Клеточная дифференциация головного мозга недоношенных детей, родившихся на 34-й неделе беременности особенно подвержена повреждениям [Wang X., 2004]. В настоящее время ДТ МРТ является единственной неинвазивной методикой для изучения церебральных волокон у новорожденных с поврежденным белым веществом. С помощью ДТ МРТ возможно оценить разрежение, обрыв, повреждение волокон белого вещества головного мозга, отразить ход, огибание или скрещивание основных проводящих путей [Cai Q., 2010]. Изменения показателей ДТ МРТ на разных стадиях развития недоношенных новорожденных могут отражать созревание и повреждение белого вещества. В исследовании созревания головного мозга у недоношенных детей M. J. Knight и

соавт. (2018) продемонстрировали, что значения КФА у недоношенных детей, родившихся до 32-й недели гестации значительно ниже более поздних рожденных недоношенных и доношенных групп [Knight M., 2018]. Аналогичные результаты были получены и Zhang F. с соавт. (2016), показатель КФА в группе недоношенных новорожденных (<37 недель беременности) был ниже, чем у доношенных детей, что свидетельствует о том, что миелинизация у недоношенных новорожденных происходит медленнее, чем у контрольной группы (табл. 3) [Huang H., 2009].

Табл. 3.

Значения коэффициента фракционной анизотропии белого вещества головного мозга у недоношенных и доношенных детей (n=38) [Huang H., 2009].

Проекция области интереса	КФА (недоношенная группа)	КФА (доношенная группа)
Зрительная лучистость	0,29	0,39
Верхний продольный пучок	0,24	0,33
Нижний продольный пучок	0,29	0,32
Заднее бедро внутренней капсулы	0,51	0,54

Вместе с тем, по данным ряда исследователей, значение КФА стремительно возрастает с течением концептуального гестационного возраста недоношенных детей [Pieterman K., 2015; Partridge S., 2004].

Поскольку ранняя диагностика изменений тканей головного мозга потенциально может предотвратить необратимые патологические последствия, представляются актуальными подобные пренатальные исследования. Однако на сегодняшний день пренатальные ДТ-исследования единичны.

Следует отметить исследование Kasprian G. et al. (2008), обнаруживших наличие асимметрии созревания белого вещества головного мозга, проявлявшееся в вариации значений КФА [Kasprian G., 2008]. Предполагается, что тенденция к более высоким значениям КФА белого вещества правой

гемисферы отражает большую степень его структурной организации. Это теория нашла свое гистологическое подтверждение в виде более раннего морфологического созревания белого вещества правого полушария [Mitter C., 2015; Kasprian G., 2011; Takahashi E., 2011; Meoded A., 2011; Kasprian G., 2008]. По мнению авторов, внутренняя капсула является одной из наиболее анизотропных структур развивающегося мозга плода [Kasprian G., 2008]. Предполагается, что связь повышенного значения КФА внутренней капсулы ассоциирована с высокой клеточной концентрацией кортикоспинальных, таламокортикальных и сенсомоторных путей.

Получение качественного изображения без артефактов крайне важно для определения количественного маркера микроструктурной оценки головного мозга в норме и патологии – коэффициента фракционной анизотропии. Однако корректное выполнение фетальной ДТ МРТ затруднено не только из-за двигательных артефактов плода и дыхательных экскурсий матери, но и в связи со сложным химическим составом материнских тканей, окружающих головку плода. По данным ряда авторов, для полноценного анализа созревания головного мозга плода значений ИКД и КФА недостаточно, необходимо также построение трактографических карт [Schneider J. F., 2013; Zanin E., 2011; Prayer D., 2003; Righini A., 2010].

В соответствии с более ранними исследованиями Dubois и соавт. (2008), Beaulieu и соавт. (2002) и Back и соавт. (2002), Zanin E. и соавт. (2011) предположили теорию о наличии трех фаз созревания головного мозга плода (рис.2) [Back S., 2002; Zanin E., 2011; Dubois J., 2008; Yoshikawa K., 2004]. Первая фаза (аксональной организации) длится до 26-й недели беременности, гистологически характеризуется организацией аксонов и их переходом из хаотичного состояния в когерентное, повышением ИКД и КФА. Вторая фаза (миелинизационного глиоза) происходит между 26-й и 34-й неделями гестации, не демонстрирует изменений КФА (фаза плато), ИКД понижается. Гистологически в этот период прогрессивно увеличивается число незрелых

олигодендроцитов. Третья фаза (миелинизации) начинается после 34-й недели гестации и характеризуется увеличением КФА и снижением ИКД.

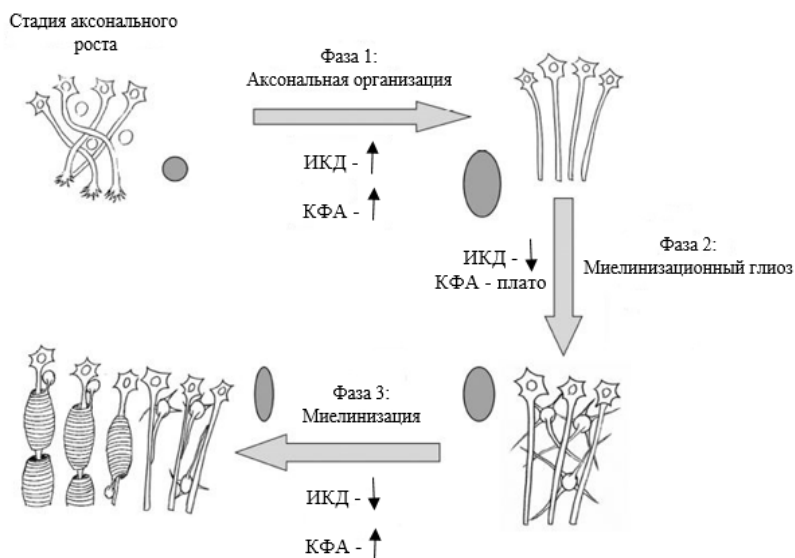


Рис. 2. Фазы созревания головного мозга плода (на примере геникулостриарного тракта). ИКД – измеряемый коэффициент диффузии, КФА – коэффициент фракционной анизотропии [Zanin. E., 2011].

Также следует отметить исследование Zanin E. и соавт. (2011), изучивших прогрессию тканевого созревания кортикоспинальных трактов (КСТ), зрительной лучистости (ЗЛ) и мозолистого тела (МТ) на 61 здоровых плодах между 23-й и 38-й неделями беременности. Несмотря на применение седативных средств, из-за двигательных артефактов только 28% полученной информации (17 плодов) подлежала дальнейшей постпроцессинговой обработке и была оценена по недельно. Авторы пришли к выводу, что первоначально инициируется миелинизация кортикоспинальных трактов, затем зрительной лучистости и мозолистого тела. Кортикоспинальный тракт представляет собой наиболее организованную структуру, демонстрирующую сниженное значение ИКД и повышенное значение КФА в сравнении со зрительной лучистостью и мозолистым телом. Напротив, зрительная лучистость – наименее организованная структура с показателем ИКД значительно выше, а КФА – ниже при сравнении с кортикоспинальными трактами и мозолистым телом.

В исследованиях J. H. Gilmore и соавт. (2007), J. M. Provenzale и соавт. (2007) и J. Dubois и соавт. (2008), посвященных созреванию головного мозга в раннем постнатальном периоде с помощью ДТ МРТ также были выявлены корреляции между гестационным сроком и значениями КФА (снижение) и ИКД (повышение) по отношению к диффузионно-тензорным параметрам взрослого человека [Dubois J., 2008; Gilmore J., 2007; Provenzale J., 2007].

По данным A. Meoded и соавт. (2011) и C. Mitter и соавт. (2015) метод ДТ МРТ информативен и перспективен не только в оценке миелинизации белого вещества, но и в диагностике патологии развития головного мозга плода, в частности агенезии мозолистого тела, множественных пороков развития, синдрома Жубера [Mitter C., 2015; Meoded A., 2011]. ДТ МРТ позволяет глубже изучить формирование сложных мальформаций головного мозга, подтвердить и характеризовать эктопичное расположение формирующихся пучков Пробста [Mitter C., 2015].

Следует отметить ряд посмертных ДТ-исследований головного мозга плода, однако, необходимо понимать, что после смерти происходят выраженные необратимые микроструктурные изменения, такие как клеточный лизис, отек головного мозга и данные таких исследований могут существенно отличаться от пренатальной ДТ МРТ *in vivo* [Vasung L., 2011; Vasung L., 2010; Kostovic I., 2009; Huang H., 2006].

Интересно экспериментальное исследование Qi W. и соавт. (2017), оценивших анизотропные значения различных областей белого вещества головного мозга плодов свиней с помощью ДТ МРТ [Qi et al., 2017].

Свинья является стандартной животной моделью для изучения неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии. Выполнили 25 МР-исследований эмбрионов свиньи, которые были разделены на три группы, соответствующие половине, $\frac{3}{4}$ и полному гестационному сроку (69, 85 и 114 дней беременности). Все плоды были извлечены с помощью Кесарева сечения, проведено ДТ-исследование, затем получены патологоанатомические препараты и оценена гистологическая картина. Анализ значений КФА белого

вещества головного мозга не показал статистически значимой разницы между контрольными группами, исследованными на половине и $\frac{3}{4}$ гестационного периода, однако, КФА был значительно выше у доношенных плодов, что авторы связывают с процессом миелинизации. При этом пренатальной асимметрии созревания белого вещества головного мозга свиньи исследователями выявлено не было [Qi et al., 2017].

В целом, количество работ, посвященных изучению формирования головного мозга плода посредством ДТ МРТ немногочисленно. В связи с этим требуется проведение дальнейших исследований ДТ МРТ головного мозга плода на разных этапах созревания в норме и при патологии. Очень важным является выявление паттернов трактографической картины, что углубит понимание особенностей патогенеза развития головного мозга.

1.4. Одновоксельная протонная магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга плода

^1H -МРС головного мозга представляет собой информативный, неинвазивный метод диагностики, выполняемый комплементарно к МРТ и предоставляющий уникальную информацию о церебральном метаболизме. На сегодняшний день исследования ^1H -МРС головного мозга плода малочисленны, результаты противоречивы и не систематизированы [Evangelou I.E., 2016]. За рубежом диагностические возможности пренатальной ^1H -МРС изучались ограниченным количеством исследователей, в основном, на здоровых плодах [Berger-Kulemann V., 2013; Story L., 2011; Sanz-Cortes M., 2015; Sanz-Cortes M., 2014; Varat R., 2014]. Количество исследований ^1H -МРС плода невелико, исходы беременности прослежены ограниченно или не прослежены вовсе [Biegon A., 2014]. Публикации российских авторов по данной теме в доступной литературе отсутствуют.

Область применения ^1H -МРС в клинической практике широко известна у взрослых и детей. Это дифференциальная диагностика опухолевых, воспалительных, ишемических, травматических, демиелинизирующих и

дегенеративных изменений головного мозга, анализ степени злокачественности опухоли, динамическое наблюдение за процессом лечения [Коростышевская А.М., 2007; Sinson G., 2001; Mascalchi M., 2002]. В последнее время появляется все больше исследований, посвященных ^1H -МРС головного мозга новорожденных [Roopali B., 2014; Wisnowski J.L., 2013; Card D., 2013; Gadin E., 2012; Xu D., 2011].

Некоторые авторы считают, что метаболические изменения головного мозга могут предшествовать структурным, то есть появление изменений на спектрограммах опережает появление таковых на традиционной МРТ, а, следовательно, метод может быть полезен в раннем выявлении патологии [Коростышевская А.М., 2007; Sinson G., 2001].

Основными оцениваемыми метаболитами являются [Öz et. al., 2014; Stagg C., Rothman D., 2013; Коростышевская А.М., 2007; Богданов А.В., 2016]:

- N-ацетиласпартат – нейрональный маркер, указывающий на жизнеспособность нейронов и аксонов. Содержится внутри нервных клеток и практически не встречается во внеклеточном пространстве. В физиологических условиях NAA постепенно увеличивается у новорожденных и уменьшается у пожилых. Его концентрация в сером веществе превышает таковую в белом. До конца функция NAA не изучена, предполагается, что он участвует в передаче нервного импульса, выполняет протекторную и антитоксическую функции, может характеризовать степень поражения нервной ткани и активность ее восстановления. При патологических состояниях снижение уровня NAA указывает на потерю нейронов, что может быть связано с ишемией, дегенеративными заболеваниями головного мозга, опухолями и др. Пики постнатального NAA расположены на 2,01 ppm, 2,5 ppm и 2,6 ppm.

- Креатин (Cr и креатинфосфат) – маркер аэробного метаболизма клеток головного мозга, является энергетическим резервом в скелетных мышцах, нейронах и других клетках. Его концентрация в сером веществе выше, чем в белом. Этот метаболит частично поступает из пищи, частично синтезируется в печени, почках и поджелудочной железе. Cr является самым постоянным

пиком, не зависящим от уровня оксигенации и перфузии, ввиду чего используется как «внутренний стандарт» для расчета отношений концентраций метаболитов. Снижается при инфекциях, гипоксии, опухолях, инсульте. Постнатальные пики составляют 3,02 ppm и 3,94 ppm.

- Холин (Cho) – поступает из пищи и синтезируется в организме, используется в виде ацетилхолина (ACho) и фосфатидилхолина (PtdCho). ACho включен в холинергические нейроны, важен в регуляции процессов мышления, памяти, настроения. PtdCho входит в состав клеточных мембран. Таким образом, Cho – компонент фосфолипидного метаболизма, маркер клеточных мембран, отражающий пролиферацию клеток. Повышение уровня Cho связано с его высвобождением из мембран при воспалении или разрушении миелина. Предполагается, что накопление данного метаболита в злокачественных опухолях связано с тем, что его уровень пропорционален активности мембранного синтеза, он рассматривается как маркер скорости размножения клеток. Снижается при абсцессах, некрозе. Пик определяется на 3,15-3,22 ppm.

- Лактат (Lac) – конечный продукт анаэробного гликолиза, маркер гипоксии. Постнатально в норме не наблюдается, появляется при нарушении процессов окисления - увеличивается при ишемии, опухолях, врожденных нарушениях метаболизма. По некоторым данным, у здоровых плодов концентрация лактата находится на уровне предела чувствительности метода и не обнаруживается в спектрах [Evangelou I.E., 2016; Cetin I., 2011]. Двойной пик лактата находится на 1,33 ppm, причем при TE 135 мс он полностью инвертирован, при TE 30 мс – лишь частично направлен вверх.

- Мио-инозитол (mI) – алкоголь сахара, продукт деградации миелина. Физиологическая функция до сих пор не ясна, предполагается что mI играет роль в регуляции внутриклеточной осмолярности и накоплении глюкозы. Наиболее широко известен как маркер пролиферации глии. Рост его концентрации может свидетельствовать о дисфункции клеточных мембран. Постнатально повышается при рассеянном склерозе, снижается при опухолях, пики определяются на 3,56 ppm и 4,06 ppm.

В виду того, что область интереса (ОИ) головного мозга плода ограничивается его собственным малым размером, в пренатальных исследованиях применяют одновоксельную ^1H -МРС при длинном и коротком TE. Другим преимуществом одновоксельной спектроскопии является получение спектров более высокого качества с меньшим количеством шагов постобработки. В зону исследования включают только вещество головного мозга плода, такие структуры как кость, ликвор, кровь и ее продукты, жир, кальцинаты и воздух исключают из зоны интереса.

Многовоксельная спектроскопия в настоящее время в пренатальной диагностике не используется ввиду более длительного времени сбора данных (от 8 до 19 мин). Кроме того, размеры головного мозга плода не настолько велики, чтобы использовать многовоксельную спектроскопию.

Техническая реализация ^1H -МРС имеет ряд существенных трудностей. Во-первых, это движения плода [Shetty A.N., 2015]. Чем меньше плод – тем выше вероятность возникновения двигательных артефактов. Поэтому предпочтительно проведение исследования на более поздних сроках - на втором и третьем триместрах гестации. Также на количество двигательных артефактов влияет предлежание плода. Предпочтительно головное предлежание, поскольку «фиксированная» головка плода в малом тазу беременной снижает количество артефактов от движения [Shetty A.N., 2015].

В 1980-х годах для решения технических трудностей при проведении МРТ плода использовали седативные средства, направленные на снижение двигательной активности плода и расслабление миометрия. Предпринимались попытки проведения МРТ с введением миорелаксантов под контролем УЗИ непосредственно в кровоток плода или внутримышечно [Weinreb J.C., 1988].

В этом аспекте интересно исследование V. Berger-Kulemann и соавт. (2012), проанализировавших частоту возникновения артефактов при выполнении пренатальной ^1H -МРС, проведенной с материнской седацией и без, на аппарате с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Авторы пришли к

выводу, что в 2/3 случаев возможно получение качественных спектрограмм без использования седативных препаратов независимо от времени ТЕ (35 мс или 144 мс), гестационного срока (с 19-й по 38-ю недели), предлежания плода и диагноза [Berger-Kulemann V., 2013].

Magdalena Sanz Cortez и соавт. (2016) оценили возможность получения спектрограмм головного мозга плода на МР-аппарате с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл, исследовав группу, состоящую из 245 беременных на 37-й неделе гестации. Из 245 исследуемых женщин 11 отказались в связи с впервые выявленной клаустрофобией, 30 решили прервать исследование в связи с возникшим во время сканирования дискомфортом. Из оставшихся 204 беременных спектрограммы были получены у 170 беременных при расположении зоны интереса в проекции лобных долей и у 165 при расположении вокселя в области базальных ганглиев. После оценки радиологом качества спектрограмм 52,4% соответствовали критериям контрольного отбора [Sanz Cortes M., 2017].

Таким образом, на сегодняшний день количество исследований возможности получения качественных спектрограмм на МР-аппаратах с различной индукцией магнитного поля единичны.

Исследователи пренатальной ^1H -МРС пришли к выводу, что метод информативен и перспективен в диагностике задержки внутриутробного развития (ЗВУР), ишемической энцефалопатии, гипотрофии плода, врожденных нарушений метаболизма.

Так, в исследовании М. Sanz-Cortes и соавт. (2014) были оценены различия церебрального химического состава у нормальных плодов и плодов, малых к сроку (состояние, когда масса тела ниже, а длина тела выше 10-го перцентиля для гестационного возраста, при этом сонографическая картина головного мозга не имеет патологических изменений) [Sanz-Cortes M., 2015]. Предыдущие ^1H -МРС-исследования показали, что у плодов с тяжелой формой ЗВУР и доплерографической картиной гипоксии прослеживается ассоциация с метаболическими изменениями головного мозга, нарушением его созревания

[Story L., 2011]. Несмотря на нормальные перинатальные исходы, у плодов, малых к сроку, зачастую диагностируют различные осложнения: сердечно-сосудистые, метаболические, неврологические дефициты и нейроструктурные изменения. Из 71 плода, входящих в исследуемую группу M. Sanz-Cortes и соавт., у 21-го была диагностирована ЗВУР, устанавливаемая если оценочный вес плода составлял менее 3 перцентилей для гестационного срока, либо при наличии аномального строения средней мозговой или маточной артерии. Контрольная группа составила 65 плодов, нормальных для гестационного возраста. Все плоды были исследованы на МР-томографе с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл, на 37-й неделе беременности, область интереса для получения спектрограммы проецировали на лобные доли. Ввиду трудностей технической реализации метода, после контроля качества изображений для постпроцессинговой обработки были отобраны 11 плодов, малых к сроку, 31 плод с ЗВУР и 30 нормальных плодов. Авторами были выявлены различия в метаболическом составе головного мозга у плодов с гипотрофией по сравнению с контрольной группой. Так, было получено значительное снижение уровня NAA/Cho у плодов, малых к гестационному возрасту и с ЗВУР по сравнению со здоровой контрольной группой. Авторы предполагают, что более низкие средние отношения NAA/Cho у плодов, малых к сроку и плодов с ЗВУР могут быть обусловлены задержкой нормального строго запрограммированного неврологического созревания головного мозга, потерей или повреждением нейронов. Также предполагается, что несмотря на почти нормальные перинатальные исходы, плоды, малые к сроку не являются конституционно здоровыми и могут представлять собой особую форму неврологического расстройства роста, которую необходимо классифицировать в будущем. Интересно, что аналогичные результаты были получены в диагностике состояний недостаточного кровоснабжения головного мозга, связанного с врожденными пороками сердца. При проведении ^1H -МРС головного мозга у плодов и новорожденных с ишемической болезнью сердца наблюдались более

низкие уровни отношения NAA/Cho и более высокие уровни лактата по сравнению со здоровой когортой [Limperopoulos C., 2010; Miller S., 2007].

Полученные данные М. Sanz-Cortes и соавт. (2014) дополняют другие МР-исследования гипотрофии плода, свидетельствующие о наличии микроструктурных изменений в различных церебральных областях, различии размеров мозжечка и ствола головного мозга, формирования борозд и извилин [Sanz-Cortes M., 2014; Egaña-Ugrinovic G., 2013; Sanz-Cortes M., 2013].

Данные ^1H -МРС о биохимическом созревании головного мозга плода представляют особый интерес для неонатологов в плане диагностики патологических процессов и определения ранней тактики их лечения. С этой точки зрения исследование М. Sanz-Cortes и соавт. (2014) крайне важно и актуально, однако, требуется дальнейшее глубокое изучение вопроса о церебральных метаболических изменениях головного мозга при ЗВУР.

Все исследователи пренатальной ^1H -МРС едины во мнении, что метаболический состав головного мозга изменяется с течением беременности и это соответствует его созреванию. В остальном данные противоречивы [Sanz Cortes M., 2017; Sanz-Cortes M., 2015; Evangelou I.E., 2015; Berger-Kulemann V., 2013; Story L., 2011; Cetin I., 2011; Bartha A., 2007; Girard N., 2006; Kok R.D., 2002].

Так, некоторые исследователи считают, что концентрация NAA увеличивается с течением беременности и что его повышение инициируется на 3-м триместре беременности [Sanz Cortes M., 2017; Evangelou I.E., 2015; Berger-Kulemann V., 2013; Bartha A., 2007; Girard N., 2007]. Например, в ^1H -МРС-исследовании R. Kok и соавт. (2002), включившем 36 здоровых плодов, концентрация NAA на третьем триместре беременности возрастала, при этом за 11-недельный период внутриутробного наблюдения концентрация NAA увеличилась в два раза [Kok R.D., 2002]. Предполагается, что увеличение концентрации NAA связано с созреванием головного мозга – роста числа нейронов, аксонов и олигодендроцитов 2 типа, в которых содержится данный метаболит [Kok R.D., 2002]. Исследование R. Kok и соавт. (2002) подтверждает

более раннее исследование R. Kreis и соавт. (2002), предположивших, что повышенный синтез NAA головного мозга плода инициируется к началу 3го триместра беременности [Kreis R., 2002]. Однако, существуют и другие данные – в исследовании Nadine Girard и соавт. (2006) рост концентрации NAA был обнаружен с уже с 22-й недели гестации (второй триместр беременности) [Girard N., 2007]. В обширном исследовании пренатальной спектроскопии, принадлежащем I.Evangelou и соавт. (2016) и включившим 129 беременных женщин, концентрация NAA возрастает уже с 18й недели гестации (диаг. рассеяния 1) [Evangelou I.E., 2015].

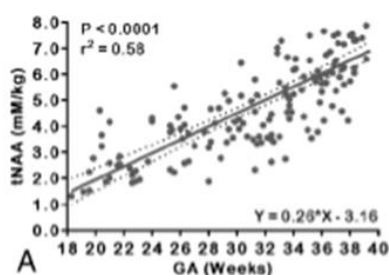


Диаграмма рассеяния 1. Концентрация NAA с течением гестационного срока (ммоль/кг) [Evangelou I.E., 2015].

Таким образом, единого мнения о том, когда инициируется повышение концентрации Naa с течением гестационного срока не имеется.

Известно, что концентрация Cr в течение первых трех лет жизни ребенка достигает таковой у взрослого человека [Danielsen E.R., 1999]. В исследовании R. Кок и соавт. (2002) концентрация Cr на протяжении 11 недель наблюдения не изменялась [Кок R.D., 2002]. Это противоречит исследованию N. Girard и соавт. (2006), осуществленном с помощью седации матери - к 24й неделе отчетливо выявлялся пик Cr, однако его повышение было невыраженным [Girard N., 2007]. В то время как в исследовании I. Evangelou и соавт. (2016) повышение уровня Cr было значительным (диаг. рассеяния 2).

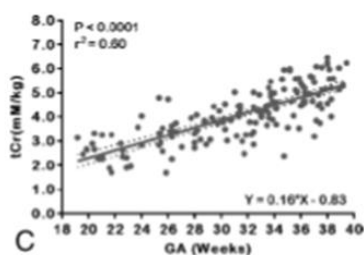


Диаграмма рассеяния 2. Концентрация Cr с течением гестационного срока (ммоль/кг) [Evangelou I.E., 2015].

Таким образом, вопрос о динамике концентрации Cr остается открытым, также, как и срок его возможного пренатального выявления.

Концентрация Cho резко снижается в течение первых пяти лет жизни. R. Кок и соавт. (2002) выявили незначительное снижение концентрации Cho и значительное снижение отношения Cho/Cr на протяжении фетального периода [Kok R.D., 2002]. Nadine Girard и соавт. (2006) обнаружили снижение концентрации Cho с 22-й по 39-ю недели гестации [Girard N., 2007]. Однако, согласно исследованию I.Evangelou и соавт. (2016), концентрация Cho стабильна с 18-й по 40-ю недели беременности.

Таким образом, на сегодняшний день динамика концентрации Cho при проведении пренатальной спектроскопии не ясна.

Nadine Girard и соавт. (2006) обнаружили значительное снижение концентрации mI с 22-й по 39-ю недели гестации [Girard N., 2007]. В ¹H-MPC-исследовании R. Кок и соавт. (2002) концентрация mI с течением гестационного срока также снижалась, однако, незначительно - единое мнение о динамике mI с течением гестационного срока не определено.

Таким образом, пренатальные функциональные методики исследования головного мозга плода (ДВ-, ДТ-MPT и ¹H-MPC) могут помочь в выявлении патологических состояний головного мозга, когда на структурной MPT 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 комплементарных МРТ технологий в пренатологии носит единичный характер. В полной мере это относится к ДТ-исследованиям. Единого мнения о том, существует ли связь между сроком гестации и возможностью пренатальной визуализации проводящих путей головного мозга, а значит, и более ранней диагностикой возможной патологии, не существует. Процент частоты пренатальной визуализации проводящих путей головного мозга существенно разнится и требует проведения дополнительных исследований и глубокого анализа. Количество работ, посвященных изучению возможности функциональных методик (ДВ-, ДТ-МРТ и ^1H -МРС) в оценке формирования головного мозга плода, в том числе и в динамике, немногочисленно. При этом, данные ^1H -МРС о биохимическом созревании головного мозга плода представляют особый интерес для неонатологов в плане диагностики патологических процессов и определения ранней тактики их лечения. Вопрос об изменении концентрации 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 сообществе не освещен вопрос о возможностях использования пренатальных функциональных методик исследования головного мозга в оценке состояния головного мозга при умеренной вентрикуломегалии. Анализ литературных данных свидетельствует о неполных, противоречивых результатах функциональных магнитно-резонансных исследований головного мозга, необходимости их дальнейшего изучения для возможности использования этих информативных неинвазивных методов в оценке структурного созревания плода.

Глава 2. Клинический материал и методы исследования

2.1. Общая характеристика исследуемых

Данная работа основана на анализе результатов структурной, диффузионно-взвешенной, диффузионно-тензорной МРТ и протонной магнитно-резонансной спектроскопии 81 головного мозга плода, выполненных в период с 2016 по 2019 годы.

Критериями включения являлись: наличие одноплодной беременности на II или III триместре гестации; подозрение на патологию головного мозга плода по результатам УЗИ; наличие подписанного беременной информированного добровольного согласия на исследование. Критериями исключения являлись: I триместр беременности, многоплодная беременность (наличие 2-х плодов и более), наличие клинически значимых аномалий головного мозга плода. В связи с выявлением аномалии развития (АМТ) на структурной МРТ, 7 плодов не соответствовали критериям и были исключены из общего количества. Таким образом, диффузионно-взвешенная, диффузионно-тензорная МРТ и протонная магнитно-резонансная спектроскопия были проведены 74 плодам. Всего было проведено 226 МР-исследований головного мозга плода, из них 145 - комплементарных: 39 ДВ-сканирований (52% от общего числа исследуемых), 46 ДТ-исследований (62% от общего числа исследуемых) и 60 исследований одновоксельной магнитно-резонансной спектроскопии (81% от общего числа комплементарных исследований).

Количество исследованных зон головного мозга плода с помощью диффузионно-взвешенной МРТ составило 351, с помощью диффузионно-тензорной МРТ - 276, количество проанализированных с помощью протонной одновоксельной МР-спектроскопии уровней метаболитов – 240, их соотношений – 300.

Одновременно диффузионно-взвешенная, диффузионно-тензорная МРТ и протонная магнитно-резонансная спектроскопия была проведена в 12% случаев. В 64% в связи с самочувствием беременной была проведена

одна функциональная методика (ДВ-, ДТ МРТ или ^1H -МРС), в 24% – две.

Исследование проводили на втором (23,4%) и третьем (73,6%) триместрах беременности. Гестационный срок варьировал с 19 по 39 недели (средний срок беременности - 31 неделя \pm 2 дня).

Все беременные находились под наблюдением в диагностическом Медико-Генетическом Центре г. Санкт-Петербурга или в Родильных домах №17 и №18. До проведения МР-исследования все беременные были обследованы в соответствии с приказом Министерства Здравоохранения РФ от 1 ноября 2012г. N572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». В соответствии с данным приказом, при сроке беременности 11-14 недель беременная женщина направлялась в медицинскую организацию, осуществляющую экспертный уровень пренатальной диагностики, для проведения комплексной пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития ребенка, включающей УЗИ врачами, прошедшими специальную подготовку и имеющими допуск на проведение ультразвукового скринингового обследования в I триместре, и определение материнских сывороточных маркеров (связанного с беременностью плазменного протеина А и свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина) с последующим программным комплексным расчетом индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией. При сроке беременности 18-21 недель беременная женщина направлялась в медицинскую организацию, осуществляющую пренатальную диагностику, в целях проведения УЗИ для исключения поздно манифестирующих врожденных аномалий развития плода. При сроке беременности 30-34 недель проводился третий УЗ-скрининг. При установлении у беременной женщины высокого риска по хромосомным нарушениям у плода в I триместре беременности и (или) выявлении врожденных аномалий (пороков развития) у плода в I, II и III триместрах беременности акушер-гинеколог направлял беременную в медико-

генетический центр для консультирования и установления или подтверждения пренатального диагноза с использованием инвазивных методов обследования [приказ Министерства Здравоохранения РФ от 1 ноября 2012г. N572н].

УЗИ выполнялось на экспертных УЗ-сканерах Volusion-E8 и Volusion-E10 (GE Healthcare), iU 22xMatrix (Philips Healthcare) и DC-8 (Mindray) специалистом-экспертом, занимающимся пренатальной УЗ-диагностикой в соответствии с утвержденными требованиями. Регистрация и анализ полученных данных проводился при помощи программного обеспечения ASTRAIA.

По результатам УЗИ беременные были направлены на МРТ в связи с подозрением на патологию головного мозга плода и необходимость экспертной оценки его состояния. Пренатальную структурную и функциональную МРТ, включая диффузионно-взвешенную, диффузионно-тензорную МРТ и ¹H-MPC, выполняли в кабинете МРТ клиники «Скандинавия», Санкт-Петербург.

Беременных исследовали на втором и третьем триместрах беременности (гестационный срок варьировал с 19-й по 39-ю недели). Таким образом, во всех случаях исследуемые проходили двукратный УЗ-скрининг, а в 73,6% случаев – трехкратный УЗ-скрининг. Все беременные имели обменную карту и были неоднократно консультированы профильными и смежными специалистами. Интервал между последним УЗИ и проведением МРТ составлял не более 10 дней.

Все исходы беременностей были отслежены постнатально, информация о состоянии здоровья новорожденных была подтверждена документально и со слов матерей.

Для оценки состояния головного мозга плода всем исследуемым было проведено МРТ. МР-протокол включал проведение одновоксельной протонной спектроскопии, ДВ МРТ и ДТ МРТ с построением 3D-трактограмм. В ряде случаев МРТ проводилось в связи с невозможностью четкой визуализации тех или иных мозговых структур плода при УЗИ из-за следующих ограничений:

- много- или маловодие;

- ожирение женщины;
- рубцовые изменения передней брюшной стенки беременной;
- оссификация костей черепа плода, когда акустическая тень от черепа не позволяет детально исследовать кору головного мозга на предмет прогрессирования нейрональной миграции и миелинизации белого вещества;
- «неудачное» положение плода (включая отсутствие четкой визуализации задней черепной ямки);
- минимальные анатомические аномалии плода;
- в случаях, когда кости таза беременной затемяют анатомические структуры плода (преимущественно на поздних сроках беременности, когда головка плода опускается в малый таз).

Другими показаниями к проведению МР-исследования служило наличие отягощенного семейного анамнеза (наличие воздействия экзогенных физических, химических, биологических, радиационных и др. факторов), наследственной предрасположенности к рождению ребенка с ВПР ЦНС, наличие в анамнезе вирусного инфицирования (из семейств вирусов краснухи, кори, герпеса, ЦМВ и др.), обладающего тератогенным эффектом. В единичных случаях исследование проводилось по желанию матери в связи с субъективизмом метода УЗИ и кадрового фактора - успех проведения исследования во многом зависит от квалификации специалиста, уровня его профессиональной подготовки, владения практическими и теоретическими навыками.

Во всех случаях МРТ выполнялось однократно.

2.2. Безопасность проведенной пренатальной МРТ

Поскольку роль МРТ в пренатальной диагностике неуклонно возрастает, фактор безопасности метода крайне важен. Согласно последним практическим рекомендациям ISUOG (The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) за 2017 год МРТ является важным пренатальным диагностическим инструментом исследования головного мозга, предоставляющим информацию

экспертного уровня дополнительно к УЗИ [D. Prayer, 2017]. Постановление US Department of Health and Human Services (Food and Drug Administration) от июня 2014 года гласит, что исследование новорожденных (младенцев менее одного месяца) на МР-томографе, напряженностью магнитного поля до 4,0 Т имеет «незначительный риск» для его здоровья [US Department of Health and Human Services, 2014]. Данное заключение основывается на более чем тридцатилетнем опыте клинического применения метода и анализе сообщений о краткосрочных и отсроченных побочных реакциях. Современные данные и научные исследования не смогли продемонстрировать какое-либо вредное воздействие на беременных или на плод при проведении МРТ, с индукцией магнитного поля 3,0Т или меньше [Kanal E., 2013; Westbrook C., 2011]. На сегодняшний день нет убедительных данных, документально подтверждающих пагубное воздействие МРТ на развивающийся плод, связи с этим отдельные рекомендации по ограничению проведения МРТ плода на первом триместре по сравнению со вторым или с третьим не определены [Ray J.G. et al., 2016; Rousseau F. et al., 2014]. Согласно инструкции Комитета по Безопасности Общества Магнитно-резонансной Диагностики в США, проведение исследования показано беременным женщинам в случае, если использование других методов неинформативно и есть возможность получить важную диагностическую информацию [Shellock F.G., 1991]. Большинство международных практических руководств рекомендуют использование метода с этой целью. Коллегия радиологов по МР-безопасности разрешает проводить исследование женщине на любом сроке беременности при условии необходимости получения диагностической информации и ее возможного влияния на тактику ведения беременности, а также в случаях, если проведение постнатального исследования может оказаться несвоевременным [Kanal E., 2013].

Внутривенное контрастирование при МРТ плода применяли, поскольку хелаты гадолиния проникают через плацентарный барьер, накапливаются в амниотической жидкости и в последующем могут быть реабсорбированы

плодом. Воздействие на плод парамагнитного агента мало изучено. Некоторые авторы указывают на потенциально возможный риск нефротоксичности, в частности, нефрогенный системный фиброз [Saloman L.J., 2005; Grobner T., 2007].

Проведение настоящего исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН.

2.3. Методика пренатальной структурной магнитно-резонансной томографии головного мозга плода

Все исследования были выполнены на МР-системе GE Discovery 750W (General Electric) с индукцией магнитного поля 3,0Т. Принимая во внимание физическое и психическое состояние беременной, гестационный срок, возможную сопутствующую патологию, длительность МР-исследования варьировала от 20 до 40 минут. Средняя длительность нахождения беременной в томографе составляла 30 минут. В ряде случаев (по желанию беременной или при возникновении физиологической необходимости), МР-исследование прекращалось досрочно или переносилось на другую дату.

Все беременные были информированы об основных характеристиках и деталях проведения МРТ, что способствовало снижению стрессорной реакции.

Анестезиологическое пособие и седативные препараты не использовали. Внутривенное контрастирование не применяли. Перед началом исследования беременным рекомендовалось опорожнить мочевой пузырь.

Исследование выполняли в максимально комфортном для беременной положении: лежа на спине головой к апертуре магнита, перед началом сканирования вокруг зоны интереса (от диафрагмы до головок бедренных костей) размещали принимающую поверхностную 8-ми канальную фазово-кодирующую поверхностную катушку для исследования брюшной полости и малого таза. Положение тела на левом боку, принимаемое для исключения синдрома сдавления нижней полой вены не использовали.

Для разметки основных блоков срезов в качестве «анатомического локализера» для дальнейшей адаптации к позиции и анатомии плода вначале выполняли ориентировочные изображения (Localizer) в трех ортогональных плоскостях (сагиттальной, фронтальной и аксиальной) с использованием импульсной последовательности T2 SSFSE. Далее оценивали предлежание плода. В случае, если головка плода оказывалась в противоположном от принимающей катушки положении (например, в тазовом предлежании), катушку передвигали выше или ниже относительно туловища беременной до достижения минимального расстояния между головкой плода и катушкой. Данная методика позволяла достигнуть оптимального соотношения сигнал-шум и получить качественные последующие МР-срезы (рис. 3).

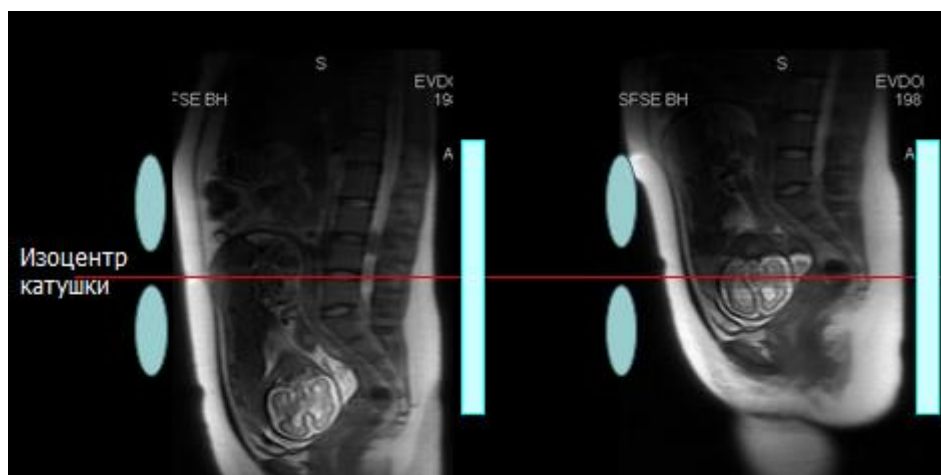


Рис. 3. А. Сагиттальный МР-срез брюшной полости беременной при далеком (изображение слева) и близком (изображение справа) расстоянии от головки плода до принимающей катушки. Позиционирование неудовлетворительное на изображении слева и удовлетворительное на изображении справа.

МР-исследование головного мозга плода предполагало выполнение следующих типов импульсных последовательностей (рис.4):

- T2 (SSFSE) в трех ортогональных плоскостях;
- T1 в аксиальной плоскости;
- DWI (b-фактор - 0, 500) в аксиальной плоскости;
- EPI GRE (echo planar) в аксиальной плоскости.

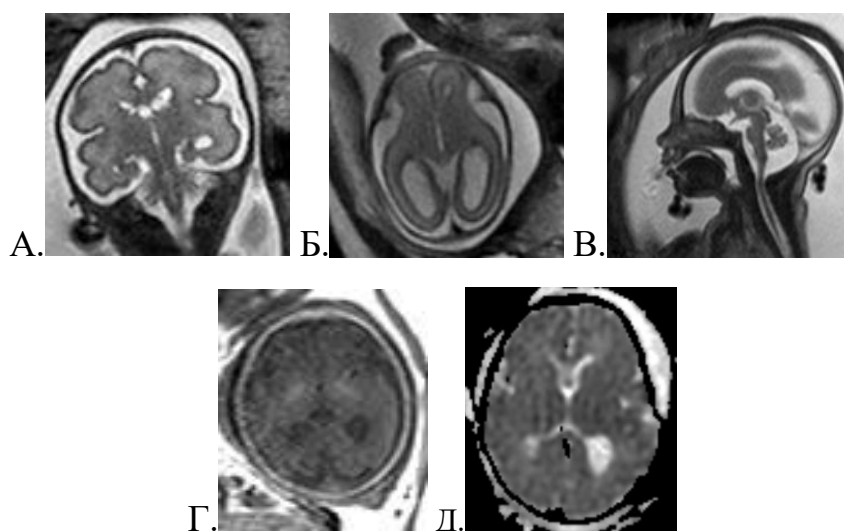


Рис. 4. T2-ВИ в корональной (А), аксиальной (Б) и сагиттальной (В) плоскостях, T1-ВИ в аксиальной плоскости (Г) и DWI-ВИ в аксиальной плоскости (Д).

Параметры сбора данных, применяемых для исследования отображены в таблице 4:

Таблица 4. Параметры сбора данных пренатального МР-исследования:

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
NEX	1
Матрица	256x192 пк
Фактор взвешенности	0, 500 с/мм ²

МР-последовательность, наиболее оптимально отражающая структуры головного мозга плода - T2 SSFSE. Всю информацию собирали в течение одного периода повторения (TR), что занимало 1-2с (итоговое время – 15-24с).

Ввиду наличия в белом веществе головного мозга плода большего количества жидкости, чем у новорожденного, для получения хорошей

дифференциации между серым и белым веществом использовали более продолжительное время сигнала (TE): от 80 до 120 мс. Особенно это касалось исследования плодов на малом сроке гестации.

Идентифицировать кровоизлияние, обызвествление, жировую ткань, подтвердить информацию о миелинизации позволяли T1-, EPI GRE-ВИ. Следует отметить, что применение T1-ИП при исследовании плода ограничивалось низким значением соотношения сигнал/шум при достаточно длительном времени сканирования, из чего следует высокая чувствительность этих последовательностей к дыхательным движениям матери и подвижности плода.

Эхо-планарные (EPI GRE) последовательности позволяли дифференцировать отсутствие кровоизлияний и сосудистых мальформаций. Однако, артефакты чувствительности, негомогенности поля и химического сдвига ограничивали диагностическую ценность данной последовательности.

2.4. Методика пренатальной диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии

В исследование включены результаты ДВ МРТ головного мозга 39 плодов, выполненных на МР-аппарате с напряженностью магнитного поля 3,0Т. Гестационный срок варьировал от 20-й до 39-й недели беременности. Технику диффузионно-взвешенных изображений применяли для оценки созревания головного мозга, идентификации обширного ишемического поражения.

Параметры сбора данных, применяемых для ДВ-исследования отображены в таблице 5:

Таблица 5. Параметры сбора данных пренатальной ДВ МРТ:

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
NEХ	1
Матрица	256x192 пк
Фактор взвешенности	0, 500 с/мм ²

Продолжительность сканирования при ДВИ составляла 20 сек. Если полученные ДВИ были искажены двигательными артефактами, сканирование повторяли до получения качественного изображения.

Диффузионно-взвешенные изображения головного мозга плода получали в аксиальной плоскости. В сочетании с передне-задним направлением фазово-кодирующего градиента это способствовало адаптации поля обзора в зависимости от гестационного срока и конституционных особенностей головки плода, снижало дисторсию изображений. При модификации импульсной последовательности для получения ДВИ мы руководствовались следующими целями: поддержанием максимально высокого соотношения сигнал/шум (SNR) и минимизацией артефактов, к которым восприимчивы эхо-планарные последовательности. Важным аспектом поддержания высокого соотношения сигнал/шум являлось использование низких значений времени эхо (TE) – менее 120 мс.

На основе полученных ДВИ производили автоматическое построение параметрических карт ИКД с использованием программного обеспечения рабочей станции томографа. ИКД – это рассчитанное значение коэффициента диффузии в каждом пикселе. Чем выше диффузия, тем выше значение ИКД. Так, диффузия воды в ликворе выше, чем в паренхиме мозга.

В каждом случае выделяли зоны интереса округлой или овальной формы в проекции следующих структур головного мозга:

- белого вещества головного мозга лобных долей (билатерально);
- таламусов (билатерально);

- гемисфер мозжечка (билатерально);
- колена мозолистого тела;
- валика мозолистого тела;
- Варолиевого моста.

Был разработан алгоритм получения количественных показателей диффузии головного мозга плода с измерением абсолютных значений ИКД в областях интереса ручным способом (рис.5).

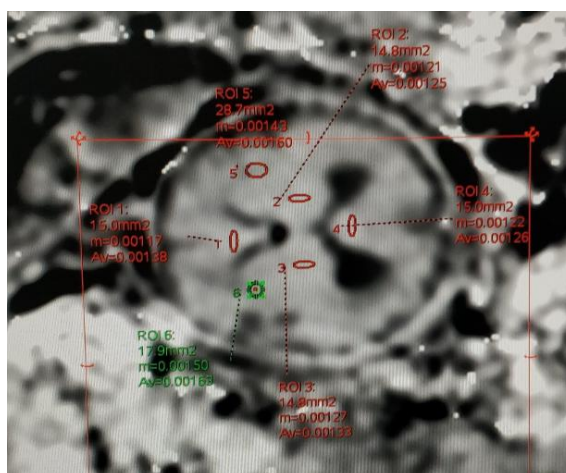


Рис. 5. Карта ИКД головного мозга плода. Схема расположения зон интереса и анализа измеряемого коэффициента диффузии в области: КМТ (1), левого таламуса (2), правого таламуса (3), ВМТ (4), белого вещества левой лобной доли (5), белого вещества правой лобной доли (6).

Площадь зоны интереса варьировала в зависимости от срока гестации и размеров головного мозга плода. Область интереса центрировалась на одну из вышеперечисленных структур и исключала такие дополнительные структуры, как церебро-спинальная жидкость, костная ткань, субарахноидальное пространство.

2.5. Методика пренатальной диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии

При выполнении исследования на высокопольном МР-томографе GE Discovery 750W использовали импульсную последовательность DTI с измерением диффузии в 16 направлениях. Этого количества измерений было достаточно для получения карт измеряемого коэффициента диффузии,

коэффициента фракционной анизотропии. Увеличение числа измерений увеличивает точность вычисления компонент диффузионного тензора, но увеличивает и время измерения.

Перед применением пренатальной ДТ МРТ головного мозга плода получали диагностические изображения. Параметры сбора данных, применяемых для ДТ-исследования отображены в таблице 6:

Таблица 6. Параметры сбора данных пренатального DTI-исследования:

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
NEX	2; 4
Матрица	256x192 пк
Фактор взвешенности	0, 500 с/мм ²

Длительность ДТ МР-исследования в среднем составляла от 1 минуты 31 сек до 3 минут 47 сек в зависимости от параметра NEX (2 или 4 соответственно).

В результате теплового движения молекул происходит процесс диффузии (лат. diffusio - «распространение, растекание, рассеивание, взаимодействие»). В МРТ диффузия обозначает движение молекул воды в биологических тканях. Использование сильных градиентных импульсов «отмечает» каждую молекулу воды и направление ее движения в конкретном исследуемом участке, поэтому в основе ДТ МРТ лежит измерение величины и направленности диффузии молекул воды в каждом объемном элементе изображения.

Если протоны молекул воды распространяются во всех направлениях одинаково (на их пути нет препятствий) – диффузия изотропна. Если есть

барьер - например, миелиновая оболочка нервного волокна, молекулы воды в большинстве своем перемещаются в одном направлении - по ходу волокна, и такая диффузия является анизотропной. Поскольку аксон окружен изолирующей миелиновой оболочкой, диффузия воды происходит вдоль нее, что, как следствие, означает его направление и целостность. Таким образом становилось возможным получить информацию об состоянии структур белого вещества головного мозга и связях между этими структурами.

С помощью показателей, вычисляемых из значений диффузионного тензора (ИКД и КФА), ДТ МРТ предоставляет возможность оценивать полученные изображения количественно.

ФА – это относительная величина, характеризующая степень анизотропии, то есть степень направленности структур и их целостность. Значение КФА может варьировать от 0 (при условии, что молекулы воды (протоны) диффундируют во всех направлениях одинаково) до 1 (при условии, что диффузия сохраняется исключительно в одном из измеряемых направлений). ФА равна нулю, когда диффузия однородна во всех направлениях, при направленной диффузии значение ФА приближается к единице (например, в высокоорганизованных структурах белого вещества головного мозга).

Для описания свойств диффузии, изменяющихся со сменой направления, используется математика тензоров. Диффузионные свойства молекул воды в веществе описываются девятью значениями (D_{xx} , D_{xy} , D_{xz} ...) переменной D_{ij} с индексами i и j , которые заменяют одну из букв x , y , z . Набор из девяти чисел D_{ij} называется тензором второго порядка и может быть записан в виде таблицы:

$$D = \begin{matrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{matrix}$$

Тензор диффузии симметричен, и благодаря этому, для характеристики диффузионных свойств молекул воды (протонов) в ткани, достаточно шести

коэффициентов тензора - трех диагональных и трех недиагональных. Они точно определяют форму эллипсоида диффузии, его размеры, ориентацию и положение в пространстве (вокселе). Для вычисления среднего коэффициента диффузии, фракционной анизотропии и координат собственного вектора диффузии для каждого вокселя измеряют ИКД минимум для 6 направлений. Коэффициенты тензора диффузии D_{ij} связаны со значениями линейных диффузионных коэффициентов D_i и направлением градиента q_i по формуле:

$$D_j = q_i^T \times \underline{D} \times q_i,$$

где q_i^T — транспонированный вектор q_i , \underline{D} - вектор диффузии.

Решая систему линейных уравнений, находят значение коэффициентов тензора диффузии для каждого вокселя. Дальнейшая обработка данных состоит в нахождении собственных значений и собственных векторов тензора диффузии для каждого вокселя.

Впервые связь между микроструктурной организацией трактов головного мозга и диффузией молекул воды была предположена в 2002 году [Zanin. E., 2011, Beaulieu C., 2002; Song S.K., 2002]. А уже в 2006г. Т. Вуй и соавт. выполнили первую ДТ МРТ головного мозга у 24-х плодов, при этом пригодную для дальнейшего анализа информацию удалось получить в половине случаев [Вуй Т., 2006].

При анализе ДТ МРТ имеют место два подхода. Первый из них – определение показателей диффузионного тензора в областях интереса (regions of interests – ROI). Этот подход предполагает построение карт ФА и ручное выделение отдельных значимых структур головного мозга с определением в этих областях интереса скалярных индексов (КФА и ИКД). Недостатком такого подхода является большая трудоемкость процесса. Второй подход анализа ДТ МРТ основан на использовании специальных программных приложений (напр., Statistical Parametric Mapping, Functional MRI Software Library) для группового статистического анализа, включающего постпроцессинговую обработку данных и приведение их к единому стандартизированному пространству с последующим повоксельным анализом для определения статистически

значимых различий, имеющих графическое представление и картирующихся определенным цветом [Китаев С.В., 2012]. При этом сокращается время обработки полученных данных. Вместе с тем теряется часть информации при приведении данных к единому стандартизированному пространству, что может обусловить изменение конечного результата. Таким образом, недостатки и достоинства есть у каждого подхода к анализу данных ДТ МРТ. Современные программные приложения рассчитаны на анализ ДТИ взрослого человека или хотя бы новорожденного, использование данного подхода применительно к плоду представлялось затруднительным. В связи с этим при постпроцессинговой обработке мы определяли показатели диффузионного тензора интересующих структур головного мозга вручную для каждого плода. Также для каждого плода были построены карты ФА.

Полученные изображения обсчитывались с использованием встроенной постпроцессорной программы, которая включала в себя построение карт фракционной анизотропии (цветных и с градацией серого цвета), измеряемого коэффициента диффузии, диффузионного тензора, реконструкции проводящих путей в трехмерном режиме.

В каждом случае наличие и состояние пучков нервных волокон и связи между аксонами белого вещества головного мозга, соединяющие различные церебральные зоны, оценивали с помощью трехмерной волоконной трактографии (рис. 6). Поскольку эта методика способствовала правильной оценке проводящих путей, она также использовалась нами для подтверждения корректности измерения КФА.

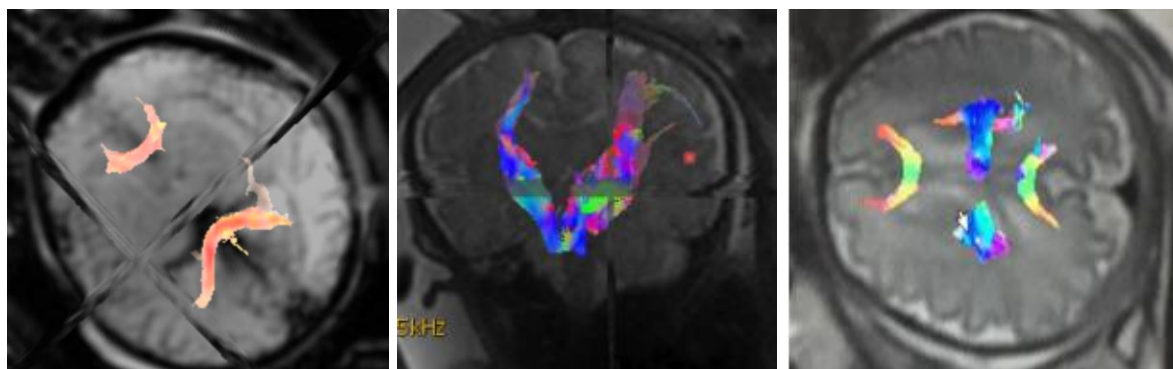


Рис. 6. Визуализация проводящих путей в трехмерном режиме. Представлены 3D-реконструкции проводящих путей головного мозга плода с применением цветового картирования по направлениям.

На цветных картах фракционной анизотропии (ФА - color map) цветами закодированы направления преимущественной диффузии (направления проводящих путей): красным - комиссуральные (поперечной ориентации), синим - проекционные, зеленым - ассоциативные. Так, проводящие пути вертикальной ориентации отображены синим цветом, ассоциативные пути продольной ориентации - зеленым, и поперечной - красным (рис. 7).

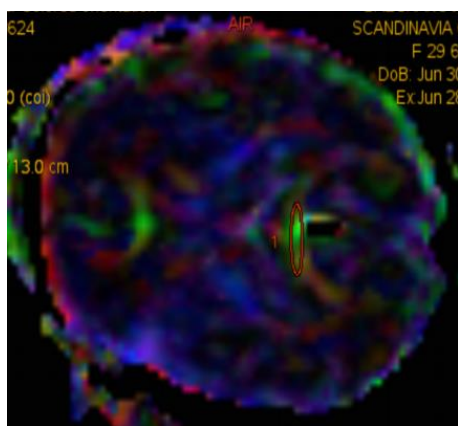


Рис. 7. Цветная карта фракционной анизотропии головного мозга плода.

Измерение КФА производили в проекции КМТ, ВМТ, КСТ и белого вещества лобных долей с двух сторон (рис. 8).

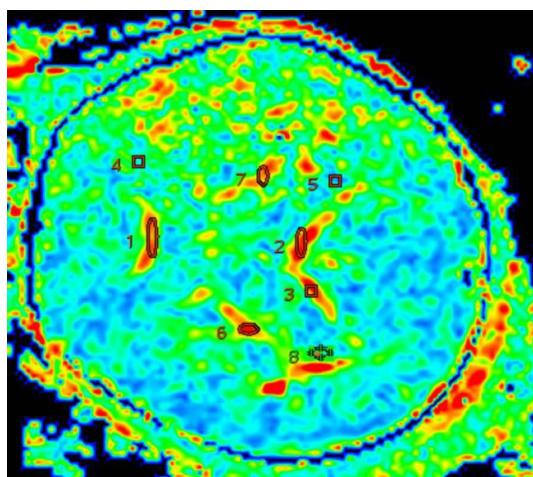


Рис. 8. Измерение КФА производили в проекции КМТ (1), ВМТ (2,3), КСТ с двух сторон (6,7) и белого вещества лобных долей (4).

Абсолютные значения КФА, полученные методом автоматического построения карт КФА на основе полученных ДТИ измеряли в проекции следующих областей интереса головного мозга:

- белого вещества головного мозга лобных долей (билатерально);
- кортикоспинальных трактов (билатерально);
- колена мозолистого тела;
- валика мозолистого тела.

2.6. Методика пренатальной одновоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии головного мозга

¹H-MPC-исследования головного мозга плода проводили на медицинском магнитно-резонансном томографе GE Discovery 750W с напряженностью магнитного поля 3,0Т со встроенным программным пакетом для спектроскопических исследований. Использовали стандартную брюшную приемную катушку. Для правильной ориентации объема интереса в головном мозге плода (volume of interest, VOI) пациенткам предварительно проводили диагностическую МРТ плода с получением T2-взвешенных изображений в трех ортогональных плоскостях, T1-взвешенных изображений в аксиальной плоскости, DWI-ИП (B=0, 500 с/мм²) в аксиальной плоскости. Поскольку при ¹H-MPC каждый метаболит имеет присущие только ему времена релаксации T1 и T2, объем получаемой информации зависит от времени эхо (TE - time echo, время эхо). TE может варьировать в интервале от 18 до 288 мс. При длинных TE (120-288 мс) возможно выделение четких пиков меньшего количества метаболитов, таких как: N-ацетиласпартат, креатин, холин, лактат (рис. 8). При коротких TE (18-45 мс) возможно выделение дополнительных метаболитов – глутамина и глутамата, мио-инозитола, липидов. При коротких TE выделяется большее количество метаболитов, однако и более вероятно наложение пиков друг на друга, что может затруднить интерпретацию спектров (рис. 9) [Богданов А.В., 2016].

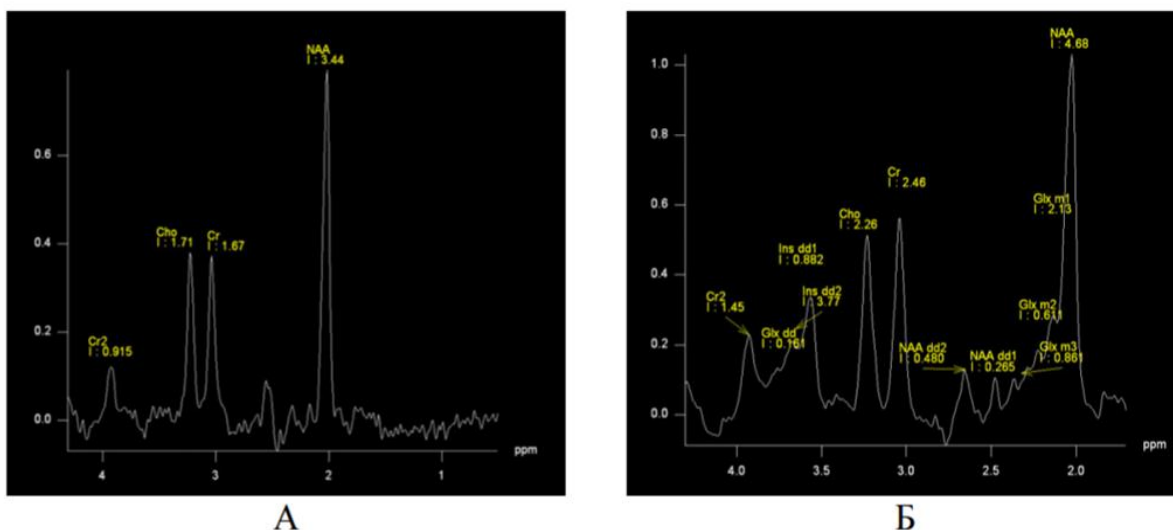


Рис.9 – ^1H -MPC головного мозга в норме: а – при TE 135 мс; б – при TE 30 мс

В нашей работе выделение VOI осуществлялось с помощью импульсной последовательности PRESS (point resolved spectroscopy) на параметрах TE - 35 мс и TR – 1500 мс, где TR – время задержки между повторяющимися импульсами (рис. 10).

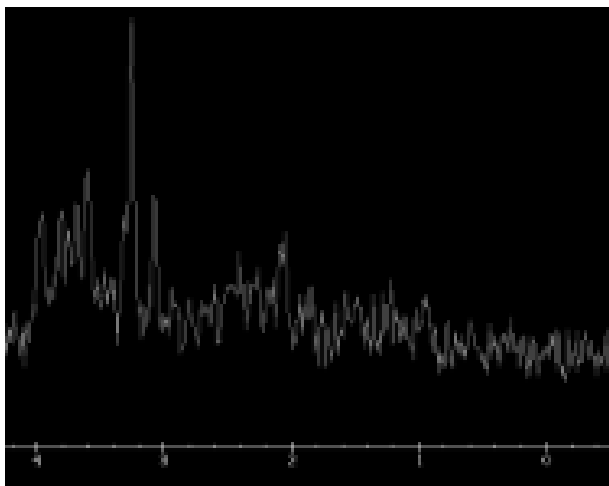


Рис. 10. Спектрограмма головного мозга плода (PRESS-III, TR – 1500 мс, TE - 35 мс).

В этой последовательности за 90-градусным импульсом возбуждения следовали два 180-градусных эхоимпульса. После срезселектирующего градиента, связанного с 90-градусным импульсом, подавался градиент дефазирования. 180-градусные эхоимпульсы располагались между двумя дополнительными подавляющими градиентами (crusher gradient), которые выделяли VOI и элиминировали ненужные сигналы стимулированного эха.

Поле обзора (FOV) варьировало от 24 до 40 см. Были получены T2 SSFSE - ВИ в трех ортогональных плоскостях, толщина среза составляла 3-4 мм, общее количество срезов для полноты охвата головного мозга варьировало от 14 до 20 в зависимости от гестационного срока. Интервал между срезами составлял 1 мм, TE – 35 мс, TR – 1500 мс.

Для получения оптимального соотношения сигнал/шум проводилось автоматическое шиммирование в кубе с ребром 25 мм, центр куба совпадал с центром спектроскопического вокселя. Качество шиммирования контролировали по полуширине сигнала воды и добивались значений <20 Hz. Более широкий сигнал воды означал низкую однородность поля внутри вокселя, что приводило к низкому отношению сигнал/шум в спектре. В такой ситуации проводилась остановка исследования и переориентация вокселя.

Размеры вокселя исследуемого объема головного мозга для получения оптимального соотношения сигнал/шум составляли 2 см³. Для исключения получения «некачественных» спектров VOI располагали как можно дальше от границ раздела ткани, воздуха и ликвора. После получения диагностических МР-изображений воксель ориентировали на область интереса - в проекции правого таламуса (рис. 11).

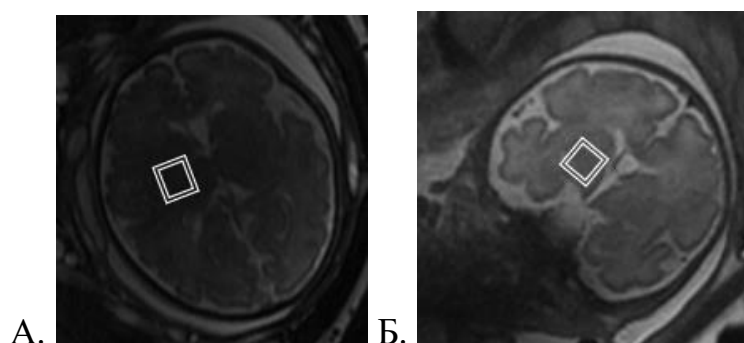


Рис. 11. Ориентация VOI в проекции правого таламуса в аксиальной проекции T2-ВИ (а) и корональной проекции T2-ВИ (б).

Основными получаемыми нами метаболитами являлись: N-ацетиласпартат, холин, креатин и миоинозитол.

Сигнал спада свободной индукции обрабатывался на встроенном программном пакете. Базовая линия корректировалась автоматически. Пики

метаболитов аппроксимировались гауссовыми линиями, рассчитывалась их высота, ширина и интегральная площадь, после чего пики метаболитов нормировались на пик Cr. Конечным результатом являлись отношения сигналов Naa/Cr, Cho/Cr, mI/Cr.

Длительность пренатального ^1H -МРС головного мозга плода составляла 2 мин 20 сек.

Причинами получения «загрязненных» спектров являлись материнское движение и/или движения плода, технические проблемы - плохое шиммирование, неправильное позиционирование.

2.7. Статистическая обработка полученных результатов

При анализе полученных данных решали такие задачи как описание изучаемых параметров, распределение по группам, оценка значимости различия количественных и качественных показателей, оценка связи между ними. Были оценены возможности проведения пренатальной МР-диффузии, МР-трактографии и ^1H -МРС головного мозга в норме и при ВМ. Были получены и проанализированы значения ИКД, КФА и основных церебральных метаболитов (Naa, Cr, Cho, mI), а также их соотношения в зависимости от срока гестации. С помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от теоретически ожидаемого нормального распределения выборок ИКД и КФА в уникальных и симметричных областях интереса головного мозга, а также уровней церебральных метаболитов. Исследуемые группы плодов (без патологических изменений головного мозга и с умеренной ВМ) были сравнены между собой.

В ходе исследования применяли следующие процедуры и методы статистического анализа:

- определение числовых характеристик переменных;
- оценка соответствия эмпирического закона распределения количественных переменных теоретическому закону нормального

распределения по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилка (W-тест);

- оценка значимости различий средних значений количественных показателей в независимых выборках с применением t-теста Стьюдента или теста Манна-Уитни;
- исследование корреляции признаков;
- оценка корреляции между количественными признаками с применением теста ранговой корреляции Спирмена.

Статистический анализ результатов исследования выполняли с использованием компьютера в стандартной конфигурации с объемом оперативного запоминающего устройства 8 гигабайт и тактовой частотой процессора 2600 гигагерц. В исследовании использовались пакеты прикладных программ: Statistica 12.5 – для статистического анализа, Microsoft Office 2016 – для организации и формирования матрицы базы данных, подготовки графиков и диаграмм.

Глава 3. Результаты пренатальной диффузионно-взвешенной МРТ в оценке состояния головного мозга

3.1. Сопоставление данных УЗИ и структурной МРТ головного мозга плода

В результате предшествующего структурной МРТ УЗ-скрининга во всех случаях были предварительно установлены диагнозы. Сопоставление заключений УЗИ и структурной МРТ представлено в таблице 7.

Таблица 7. Сопоставление заключений структурной МРТ и УЗ-данных.

Предполагаемый диагноз	УЗИ	МРТ
умеренная вентрикуломегалия	+	+
полная АМТ	+	+
частичная АМТ	+	+
гипоплазия мозолистого тела	+	-
агенезия червя мозжечка	+	-
гипоплазия червя мозжечка	+	-
киста пинеальной области	+	-
киста водопровода	+	-
ретроцеребеллярная киста	+	+
увеличение большой цистерны мозга	+	+
микроцефалия	+	-
туберозный склероз	+	-
агенезия полости прозрачной перегородки	+	+
кольпоцефалия	+	+
расщелина верхней губы	+	-
умеренная наружная гидроцефалия	+	+
mega cisterna magna	+	-
кровоизлияние в боковом желудочке головного мозга	+	-
двустороннее дакриоцеле	+	-
аневризма вены Галена	+	-
мальформация Дэнди-Уокера	+	-

киста сосудистого сплетения левого бокового желудочка	+	-
лиссэнцефалия	+	-
аневризма вены Галена	+	-
черепно-мозговая грыжа	+	-
лимфангиома левой теменной-затылочной области	+	-
лобно-полушарная арахноидальная киста	+	-
межполушарное образование головного мозга	+	-
неполная мальформация Дэнди-Уокера	+	-
перивентрикулярные кисты	+	-
кистозное образование червя мозжечка	+	-

В ряде случаев МРТ-исследование проводилось в связи с подозрением на следующую патологию:

- кардиомиопатия
- маловесный к сроку плод (величина массы тела плода менее значения 10 перцентиля)
- маловодие
- многоводие
- дефект межжелудочковой перегородки
- укорочение трубных костей
- гидронефротическая трансформация левой почки
- рабдомиома сердца
- утолщение шейной складки, отсутствие визуализации XII ребер, средних фаланг мизинцев кистей
- аномалия Арнольда-Киари 2 типа, spina bifida крестцово-копчикового отдела с формированием менингоцеле
- спонтанная редукция 1го плода из монохориальной диамниотической двойни.

По результатам структурной МРТ умеренная ВМ подтвердилась в 48,1% случаев (n=39), в 51,8% случаев (n=42) диагноз был опровергнут.

Также по результатам структурной МРТ в 8,6% случаях (n=7) было подтверждено наличие АМТ (рис. 12).

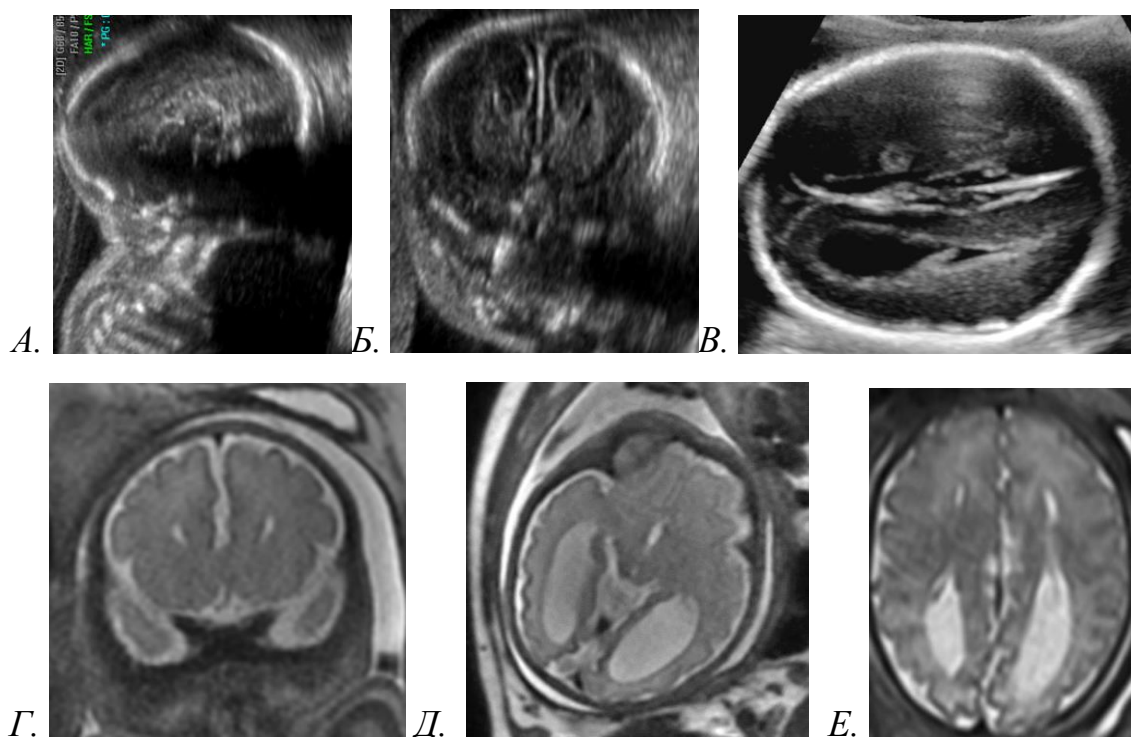


Рисунок 12. Клинический случай подтверждения АМТ головного мозга плода с помощью МРТ. А, Б, В - УЗИ головного мозга плода, предполагается наличие АМТ, сагиттальная плоскость (А), корональная плоскость (Б), аксиальная плоскость, кольцецефалия (В). Г, Д, Е - структурная МРТ головного мозга плода, наличие АМТ подтверждено: мозолистое тело не визуализируется (корональная плоскость, Г), определяется кольцецефалия (аксиальная плоскость, Д), ланцетовидная форма боковых желудочков, их параллельность (аксиальная плоскость, Е).

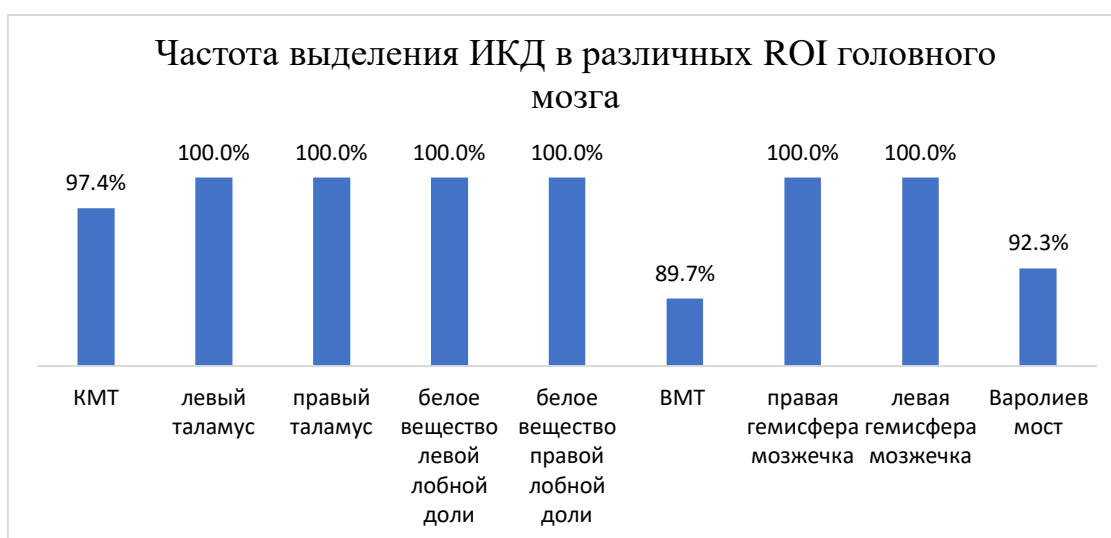
Постнатально все новорожденные дети были оценены с помощью шкалы Апгар, по истории развития ребенка отслежены и подтверждены все неврологические исходы. Таким образом, чувствительность структурной МРТ в выявлении вентрикуломегалии и агенезии мозолистого тела составила 100%, специфичность – 100%.

3.2. Оценка возможности проведения пренатальной МР-диффузии головного мозга в норме и при умеренной вентрикуломегалии

В наше исследование включены результаты ДВ МРТ головного мозга 39 плодов, выполненных на МР-аппарате с напряженностью магнитного поля 3,0Т. Гестационный срок варьировал от 20-й до 39-й недели беременности. Все исследованные беременные были разделены на две группы.

В группу I (51%; n=20) были отнесены исследования беременных, у которых по результатам МР-обследования не подтвердились УЗ-подозрения и не было выявлено патологических изменений головного мозга. В группу II (49%; n=19) были включены исследования беременных, у которых по результатам МР-обследования подтвердились УЗ-подозрения на патологию головного мозга плода и была выявлена умеренная ВМ.

На основе полученных ДВИ после автоматического построения параметрических карт ИКД в каждом случае вручную были измерены абсолютные значения ИКД в проекции вышеуказанных зон интереса головного мозга (гист. 1).



Гистограмма 1. Частота успешного выделения ROI головного мозга плода при проведении ДВ МРТ (%).

В зонах интереса для определения ИКД значения коэффициента были успешно измерены в большинстве случаев:

- в проекции белого вещества правой лобной доли - 100%;

- в проекции белого вещества левой лобной доли - 100%;
- в проекции правого таламуса - 100%;
- в проекции левого таламуса - 100%;
- в правой гемисфере мозжечка - 100%;
- в левой гемисфере мозжечка - 100%;
- в проекции колена мозолистого тела – 97,4%;
- в проекции валика мозолистого тела – 89,7%;
- в Варолиевом мосту – 92,3%.

3.3. Количественный анализ ИКД в симметричных областях интереса головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии

С помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от теоретически ожидаемого нормального распределения ИКД в проекции белого вещества правой лобной доли в норме (рис. 13а) и при ВМ (рис. 13б).

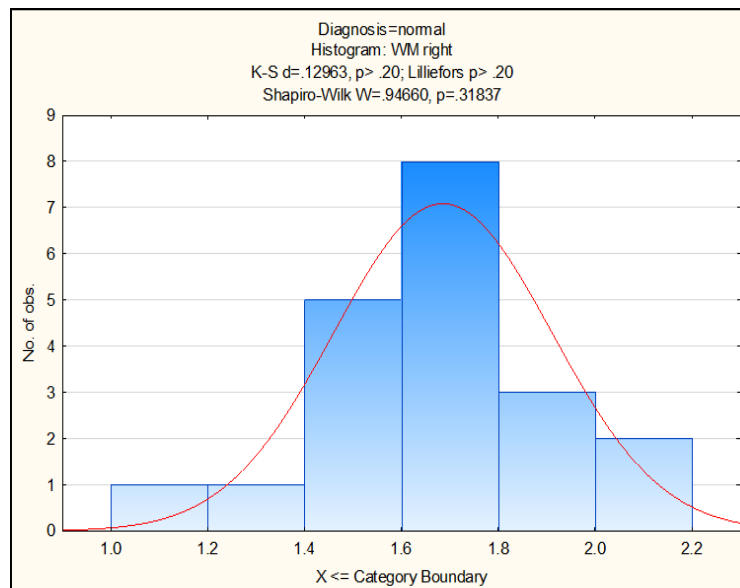


Рис. 13А. Гистограмма распределения значений ИКД в проекции белого вещества правой лобной доли (WM right) в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка.

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка, гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

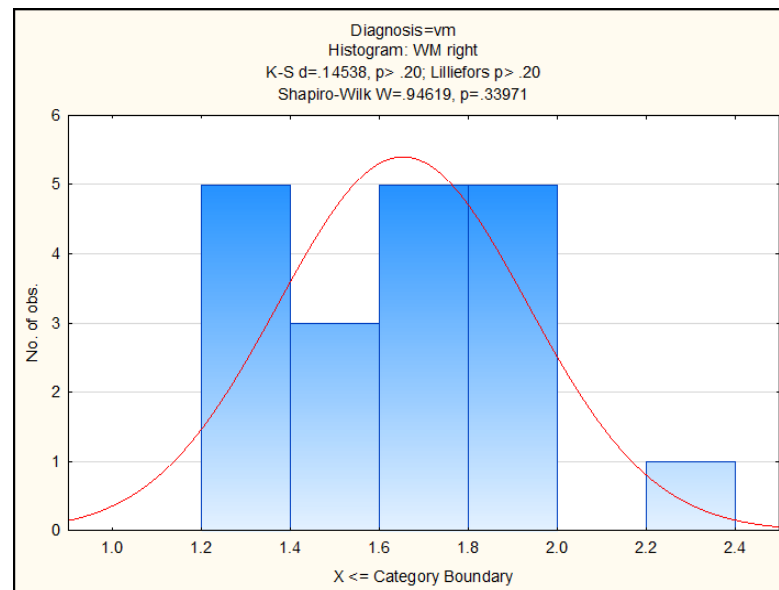


Рис. 13Б. Гистограмма распределения значений ИКД в проекции белого вещества правой лобной доли (WM right) при ВМ по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка.

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

Поскольку обе выборки продемонстрировали нормальное распределение, для оценки достоверности отличий ИКД в проекции белого вещества правой лобной доли в норме и при ВМ использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок (табл. 8).

T-tests; Grouping: Diagnosis (Spreadsheet1)											
Group 1: normal											
Group 2: vm											
Variable	Mean normal	Mean vm	t-value	df	p	Valid N normal	Valid N vm	Std.Dev. normal	Std.Dev. vm	F-ratio Variances	p Variances
WM right	1.685500	1.652632	0.404355	37	0.688280	20	19	0.225166	0.280750	1.554652	0.348133

Таблица 8. T-критерий Стьюдента для оценки достоверности различий ИКД в проекции белого вещества правой лобной доли в норме и при ВМ.

Значимых различий между значениями ИКД в норме и при ВМ в проекции белого вещества правой лобной доли не выявлено.

С помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от нормального распределения ИКД в проекции белого вещества левой лобной доли в норме (рис. 14а) и при ВМ (рис. 14б).

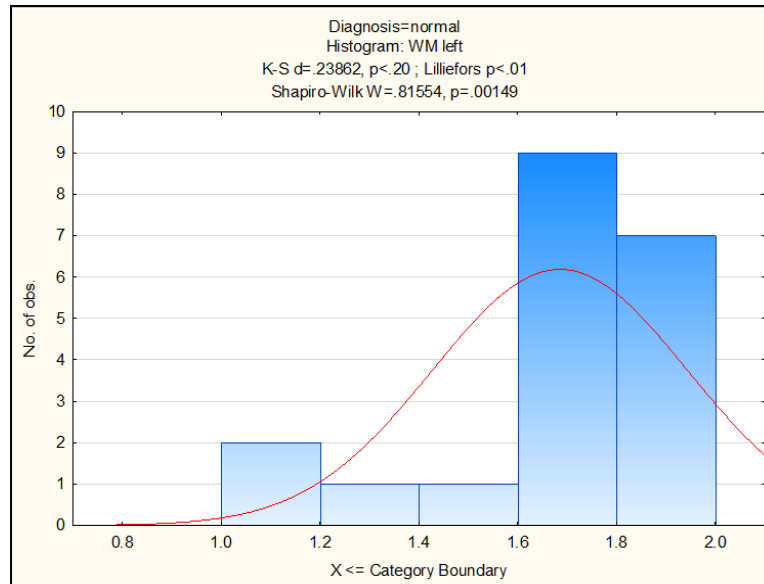


Рис. 14А. Гистограмма распределения значений ИКД в проекции белого вещества левой лобной доли (WM left) в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (не нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка, гипотеза о нормальном распределении отвергается.

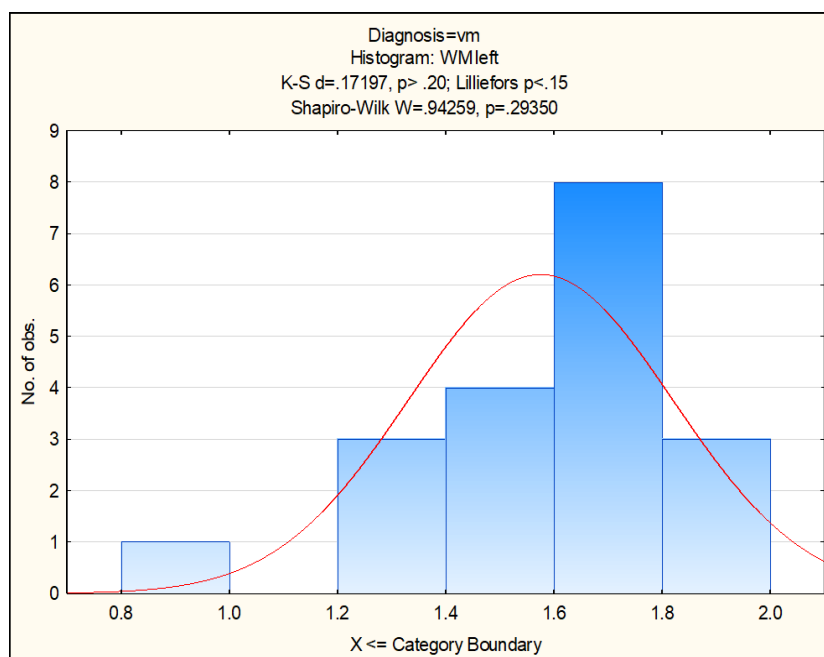


Рис. 14Б. Гистограмма распределения значений ИКД в проекции белого вещества левой лобной доли (WM left) при ВМ по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (не нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p=0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка, гипотеза о нормальном распределении отвергается.

Поскольку обе выборки ИКД продемонстрировали ненормальное распределение, для оценки достоверности отличий ИКД в проекции белого вещества левой лобной доли в норме и при патологии использовали U-критерий Манна-Уитни (табл. 9).

Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction) (Spreadsheet1)										
By variable Diagnosis										
Marked tests are significant at $p < .05000$										
variable	Rank Sum normal	Rank Sum vm	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value	Valid N normal	Valid N vm	2*1sided exact p
WM left	469.5000	310.5000	120.5000	1.938733	0.052535	1.939616	0.052427	20	19	0.050072

Таблица 9. U-критерий Манна-Уитни для оценки достоверности различий ИКД в проекции белого вещества левой лобной доли в норме и при ВМ.

Согласно U-критерию Манна-Уитни значимых различий между значениями ИКД в норме и при ВМ в проекции белого вещества левой лобной доли не выявлено.

Также с помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от нормального распределения ИКД в проекции правого таламуса в норме (рис. 15а) и при ВМ (рис. 15б).

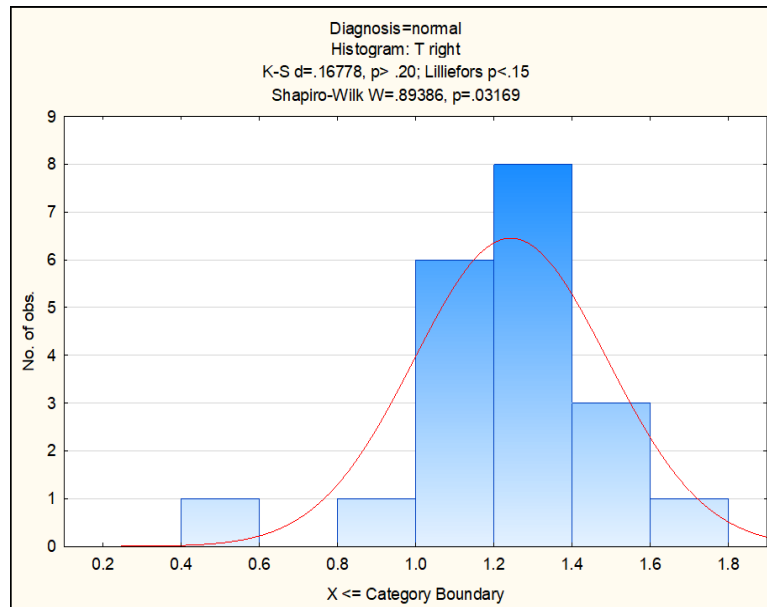


Рис. 15А. Гистограмма распределения значений ИКД в проекции правого таламуса (T right) в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (не нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p=0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении отвергается.

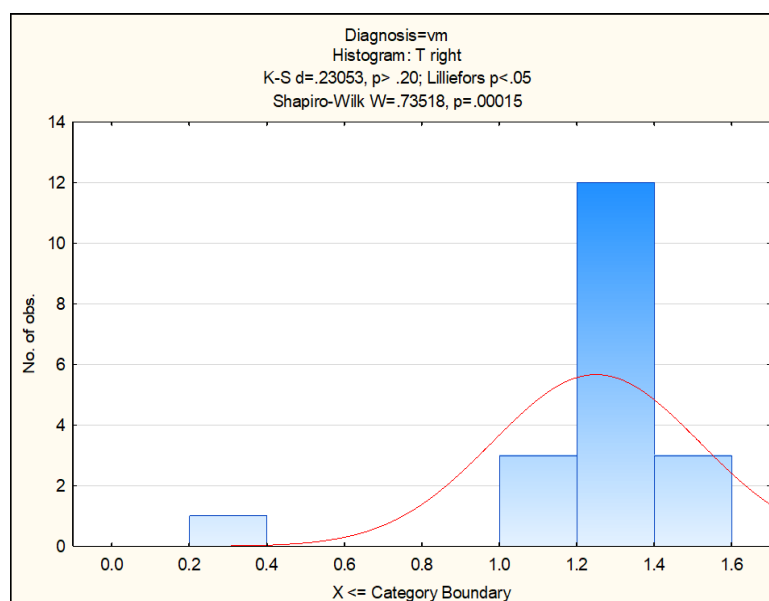


Рис. 15Б. Гистограмма распределения значений ИКД в проекции правого таламуса (T right) при ВМ по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (не нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении отвергается.

Поскольку обе выборки ИКД в проекции правого таламуса продемонстрировали ненормальное распределение, для оценки достоверности отличий ИКД в норме и при патологии данной зоны использовали U-критерий Манна-Уитни (табл. 10).

Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction) (Spreadsheet1)										
By variable Diagnosis										
Marked tests are significant at $p < .05000$										
variable	Rank Sum normal	Rank Sum vm	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value	Valid N normal	Valid N vm	2*1sided exact p
T right	384.0000	396.0000	174.0000	-0.435512	0.663191	-0.435711	0.663047	20	19	0.666661

Таблица 10. U-критерий Манна-Уитни для оценки достоверности различий ИКД в проекции правого таламуса в норме и при ВМ.

Согласно U-критерию Манна-Уитни значимых различий между значениями ИКД в проекции правого таламуса в норме и при ВМ не обнаружено.

Также с помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от нормального распределения ИКД в проекции левого таламуса в норме (рис. 16а) и при ВМ (рис. 16б).

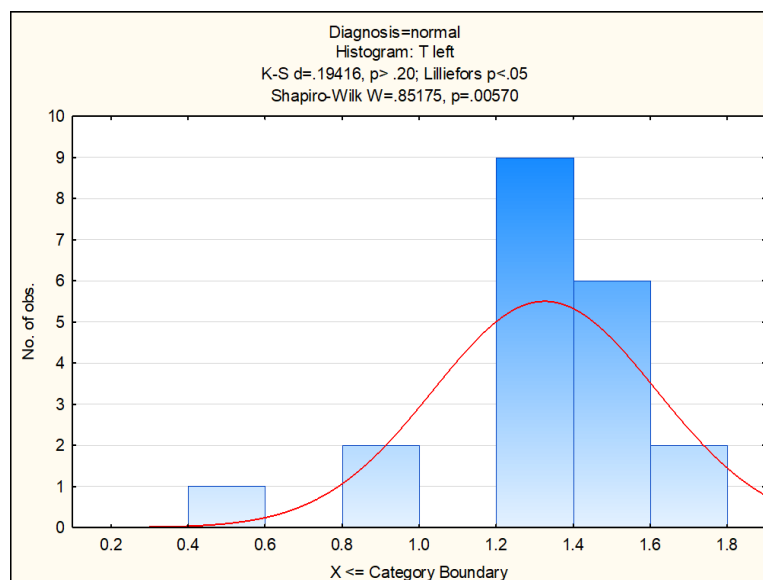


Рис. 16А. Гистограмма распределения значений ИКД в проекции левого таламуса (T left) в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (не нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении отвергается.

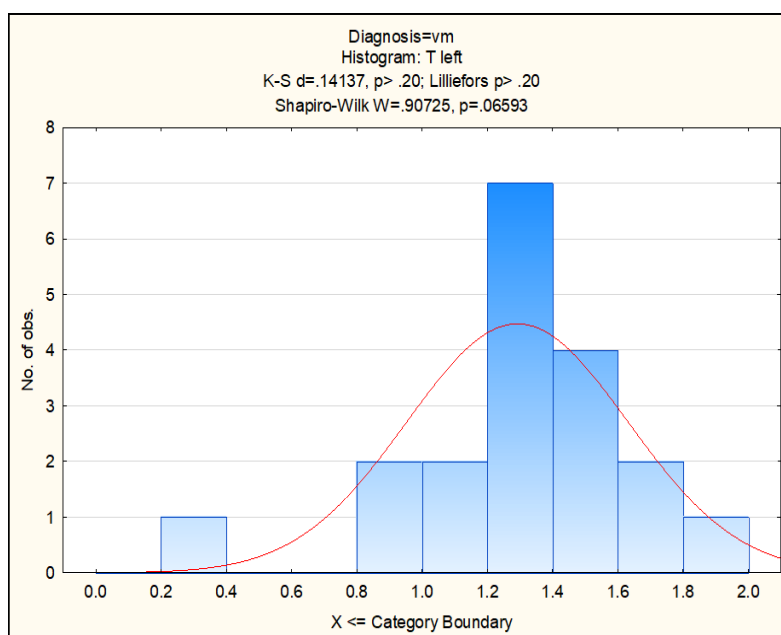


Рис. 16Б. Гистограмма распределения значений ИКД в проекции левого таламуса (T left) при ВМ по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

Поскольку одна из выборок ИКД продемонстрировала не нормальное распределение, для оценки достоверности отличий ИКД в проекции левого таламуса в норме и при патологии использовали U-критерий Манна-Уитни (табл. 11).

Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction) (Spreadsheet1_(Recovered))										
By variable Diagnosis										
Marked tests are significant at $p < .05000$										
variable	Rank Sum normal	Rank Sum vm	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value	Valid N normal	Valid N vm	2*1sided exact p
T left	416.5000	363.5000	173.5000	0.449561	0.653027	0.449789	0.652863	20	19	0.646545

Таблица 11. U-критерий Манна-Уитни для оценки достоверности различий ИКД в проекции левого таламуса в норме и при ВМ.

Согласно U-критерию Манна-Уитни, значимых различий между значениями ИКД в проекции левого таламуса в норме и при ВМ не обнаружено.

Также с помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от нормального распределения ИКД в проекции правой гемисферы мозжечка в норме (рис. 17а) и при ВМ (рис. 17б).

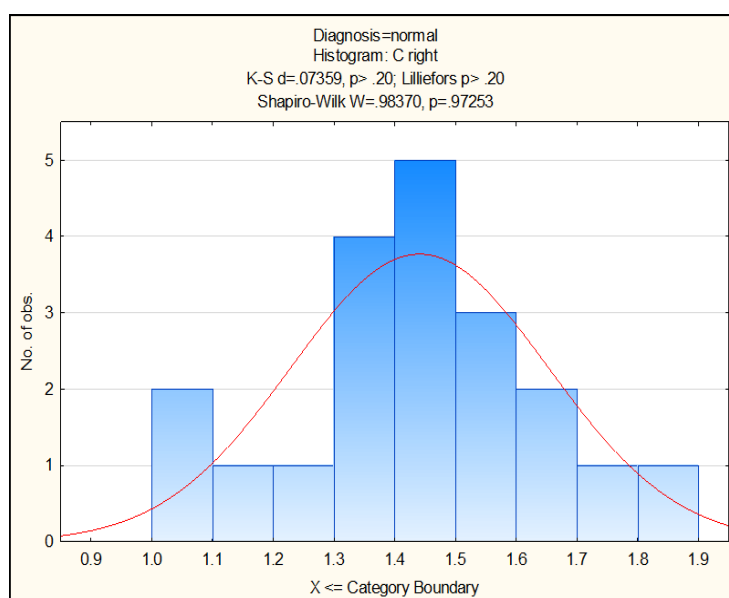


Рис. 17А. Гистограмма распределения значений ИКД в проекции правой гемисферы мозжечка (C right) в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

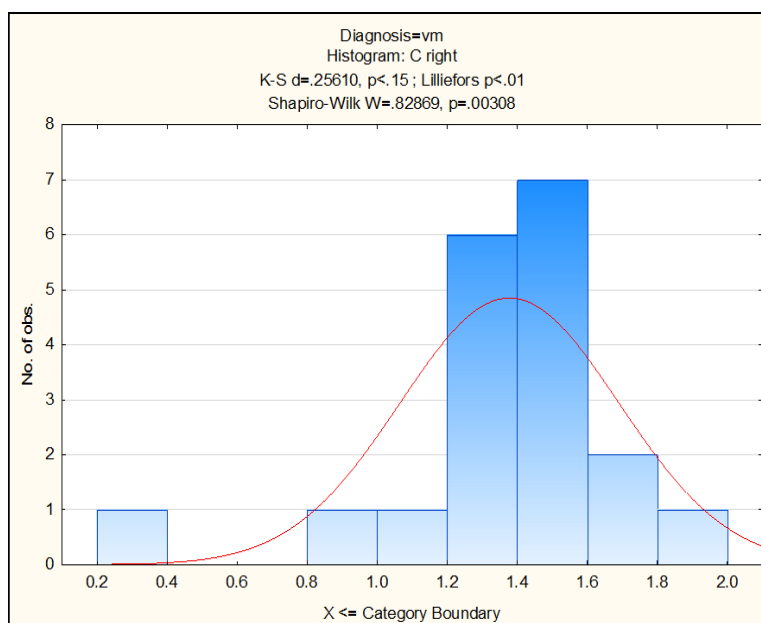


Рис. 17Б. Гистограмма распределения значений ИКД в проекции правой гемисферы мозжечка (C right) при ВМ по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (не нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении отвергается.

Поскольку выборка значений ИКД в проекции правой гемисферы мозжечка при ВМ продемонстрировала не нормальное распределение, для оценки достоверности отличий ИКД в проекции зоны интереса использовали U-критерий Манна-Уитни (табл. 12).

Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction) (Spreadsheet1_(Recovered))										
By variable Diagnosis										
Marked tests are significant at $p < .05000$										
variable	Rank Sum normal	Rank Sum vm	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value	Valid N normal	Valid N vm	2*1sided exact p
C right	410.5000	369.5000	179.5000	0.280976	0.778729	0.281061	0.778664	20	19	0.770535

Таблица 12. U-критерий Манна-Уитни для оценки достоверности различий ИКД в проекции правой гемисферы мозжечка в норме и при ВМ.

Согласно U-критерию Манна-Уитни, значимых различий между значениями ИКД в проекции в проекции правой гемисферы мозжечка в норме и при ВМ не обнаружено.

Также с помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от нормального

распределения ИКД в проекции левой гемисферы мозжечка в норме (рис. 18а) и при ВМ (рис. 18б).

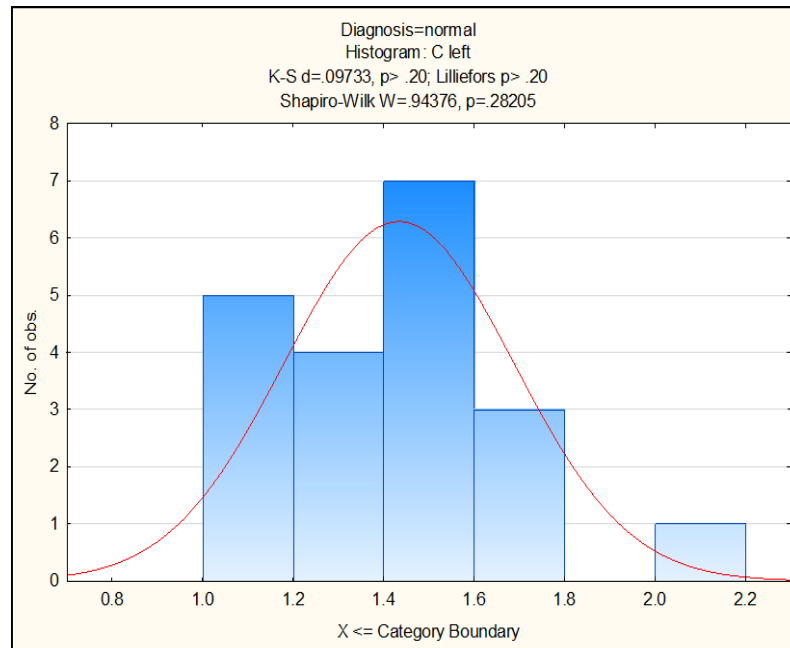


Рис. 18А. Гистограмма распределения значений ИКД в проекции левой гемисферы мозжечка (C left) в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка (нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

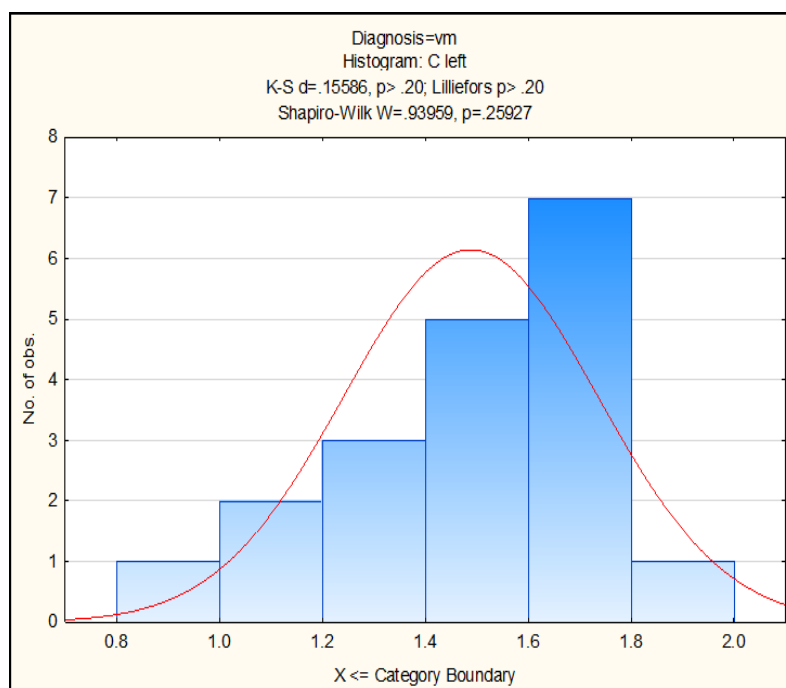


Рис. 18Б. Гистограмма распределения значений ИКД в проекции левой гемисферы мозжечка (C left) при ВМ по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка.

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

Поскольку обе выборки продемонстрировали нормальное распределение, для оценки достоверности отличий ИКД в проекции левой гемисферы мозжечка в норме и при ВМ использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок с уровнем значимости $p < 0,05$ (табл. 13).

T-tests: Grouping: Diagnosis (Spreadsheet1_(Recovered))											
Group 1: normal											
Group 2: vm											
Variable	Mean normal	Mean vm	t-value	df	p	Valid N normal	Valid N vm	Std.Dev. normal	Std.Dev. vm	F-ratio Variances	p Variances
C left	1.434000	1.488421	-0.678517	37	0.501666	20	19	0.253759	0.246722	1.057855	0.90842

Таблица 13. T-критерий Стьюдента для оценки достоверности различий ИКД в проекции левой гемисферы мозжечка в норме и при ВМ.

Согласно t-тесту Стьюдента, значимых различий между значениями ИКД в проекции левой гемисферы мозжечка в норме и при ВМ не выявлено.

Таким образом, статистически значимых отличий ИКД в норме и при умеренной ВМ в исследованных симметричных зонах головного мозга (в проекции белого вещества, гемисфер мозжечка и таламусов) выявлено не было.

3.4. Количественный анализ ИКД в подкорковых и стволовых областях головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии

С помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от нормального распределения ИКД в проекции валика мозолистого тела в норме (рис. 19а) и при ВМ (рис. 19б).

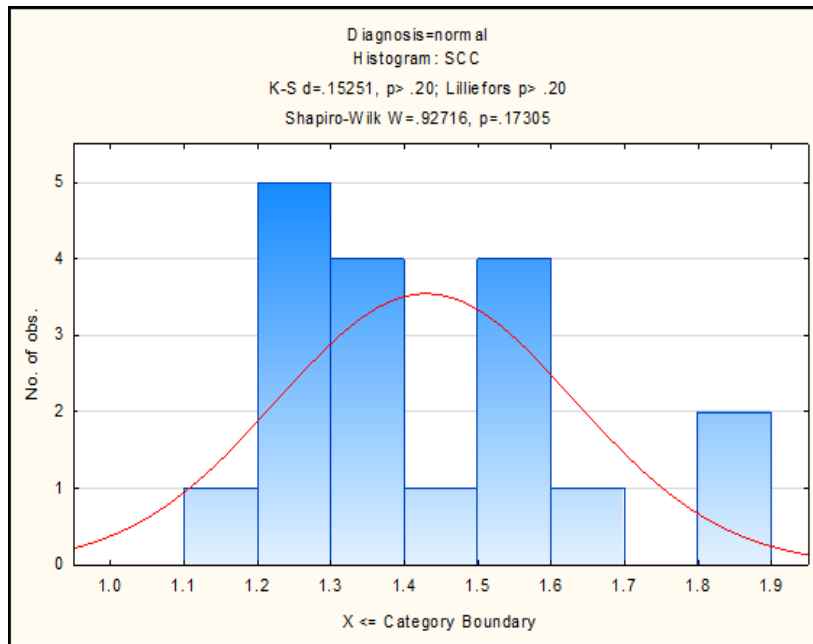


Рис. 19А. Гистограмма распределения значений ИКД в проекции валика мозолистого тела (SCC) в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка.

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

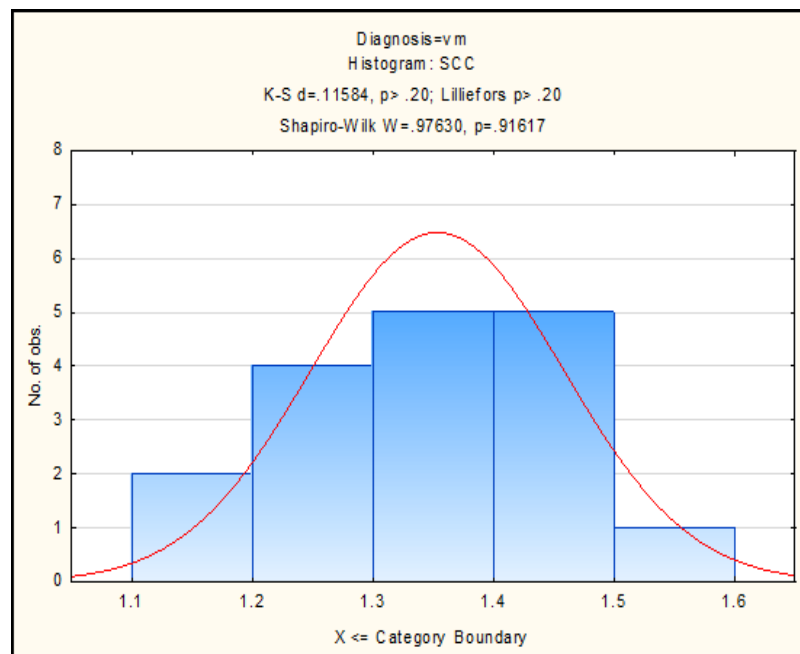


Рис. 19Б. Гистограмма распределения значений ИКД в проекции валика мозолистого тела (SCC) при ВМ по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка.

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

Поскольку обе выборки продемонстрировали нормальное распределение, для оценки достоверности отличий ИКД в проекции валика мозолистого тела в норме и при ВМ использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок с уровнем значимости $p < 0,05$ (табл. 14).

T-tests: Grouping: Diagnosis (Spreadsheet13)											
Group 1: normal											
Group 2: vm											
Variable	Mean normal	Mean vm	t-value	df	p	Valid N normal	Valid N vm	Std.Dev. normal	Std.Dev. vm	F-ratio Variances	p Variances
SCC	1.429444	1.353529	1.380015	33	0.176861	18	17	0.202614	0.104639	3.749349	0.011215

Таблица 15. T-критерий Стьюдента для оценки достоверности различий в проекции валика мозолистого тела в норме и при ВМ.

Согласно t-тесту Стьюдента, значимых различий между значениями ИКД в проекции валика мозолистого тела в норме и при ВМ не выявлено.

Также с помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от нормального распределения ИКД в проекции колена мозолистого тела в норме (рис. 20а) и при ВМ (рис. 20б).

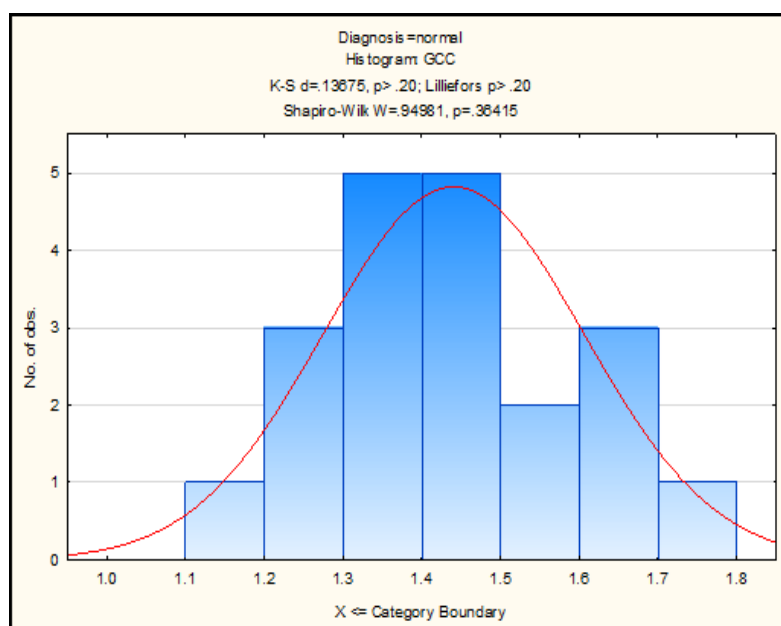


Рис. 20А. Гистограмма распределения значений ИКД в проекции колена мозолистого тела (GCC) в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка.

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

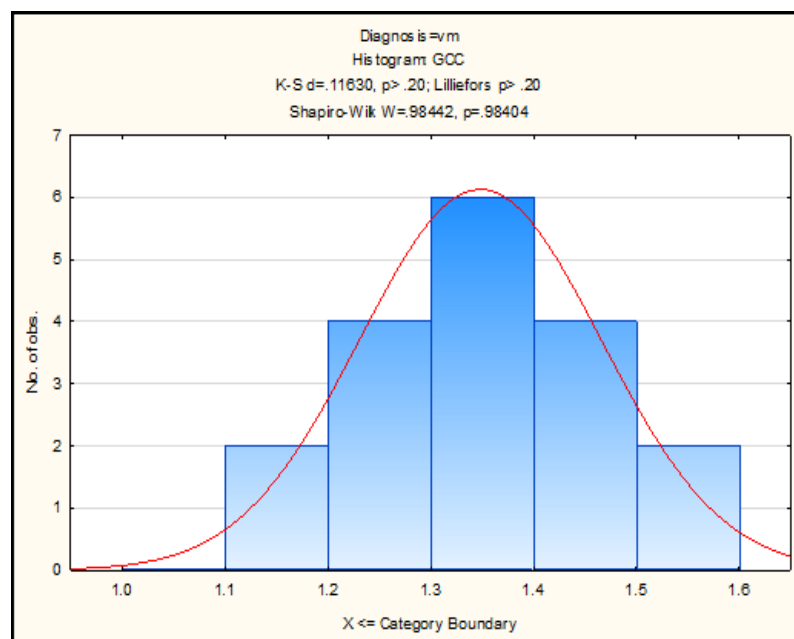


Рис. 20Б. Гистограмма распределения значений ИКД в проекции колена мозолистого тела (GCC) при ветрикуломегалии по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка.

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

Поскольку обе выборки продемонстрировали нормальное распределение, для оценки достоверности отличий ИКД в проекции колена мозолистого тела в норме и при ВМ использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок (табл. 15).

T-tests; Grouping: Diagnosis (Spreadsheet13)											
Group 1: normal											
Group 2: vm											
Variable	Mean normal	Mean vm	t-value	df	p	Valid N normal	Valid N vm	Std.Dev. normal	Std.Dev. vm	F-ratio Variances	p Variances
GCC	1.440500	1.348333	1.961045	36	0.057645	20	18	0.165417	0.117185	1.992586	0.158872

Таблица 15. T-критерий Стьюдента для оценки достоверности различий в проекции колена мозолистого тела в норме и при ВМ.

Согласно t-тесту Стьюдента, значимых различий между значениями ИКД в проекции колена мозолистого тела в норме и при ВМ не выявлено.

С помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от нормального распределения ИКД в проекции Варолиевого моста в норме (рис. 21а) и при ВМ (рис. 21б).

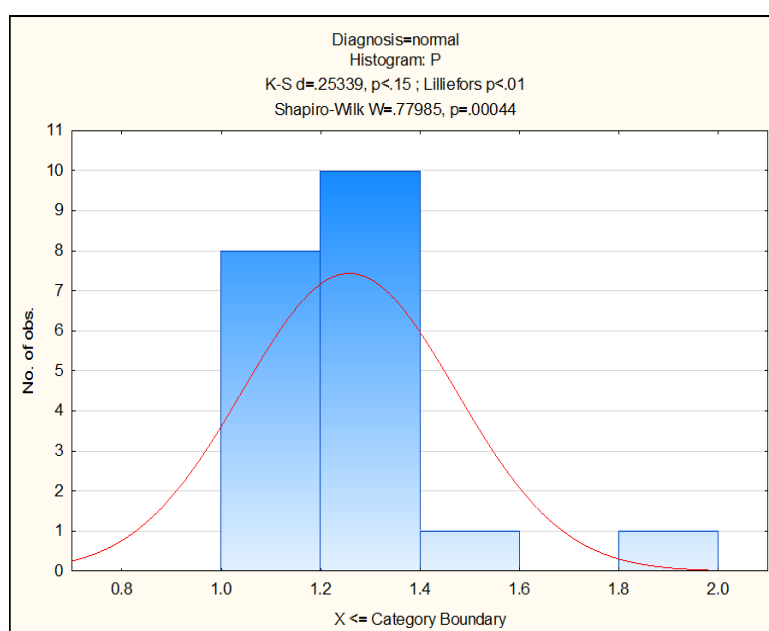


Рис. 21А. Гистограмма распределения значений ИКД в проекции Варолиевого моста (P) в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (не нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении отвергается.

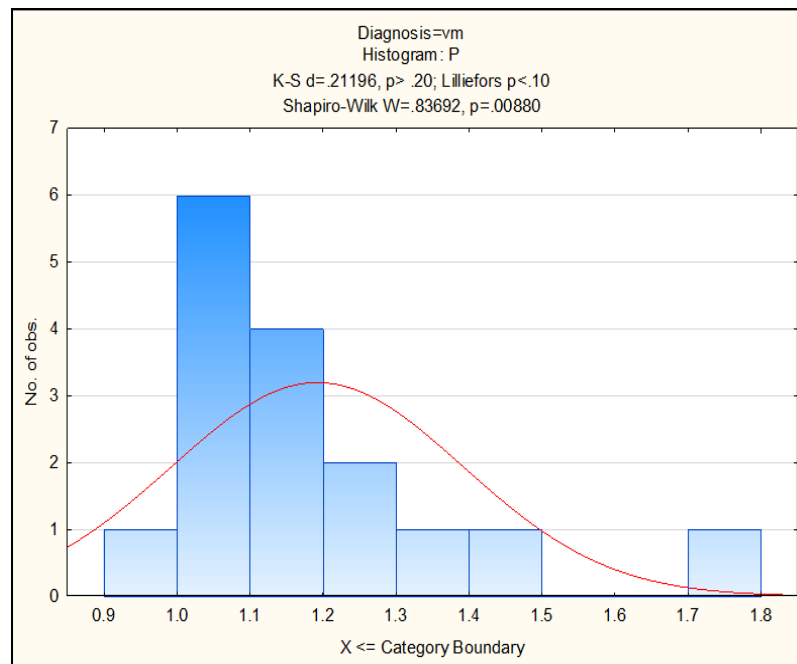


Рис. 21Б. Гистограмма распределения значений ИКД в проекции Варолиевого моста (P) при ВМ по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (не нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении отвергается.

Поскольку обе выборки ИКД продемонстрировали ненормальное распределение, для оценки достоверности отличий ИКД в проекции Варолиевого моста в норме и при патологии использовали U-критерий Манна-Уитни (табл. 16).

Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction) (Spreadsheet13)										
By variable Diagnosis										
Marked tests are significant at $p < .05000$										
variable	Rank Sum normal	Rank Sum vm	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value	Valid N normal	Valid N vm	2*1sided exact p
P	411.0000	255.0000	119.0000	1.289347	0.197278	1.290344	0.196932	20	16	0.199926

Таблица 16. U-критерий Манна-Уитни для оценки достоверности различий ИКД в проекции Варолиевого моста в норме и при ВМ.

Согласно U-критерию Манна-Уитни, значимых различий между значениями ИКД в норме и при ВМ в проекции Варолиевого моста не выявлено.

Таким образом, статистически значимых отличий значений ИКД в норме и при умеренной ВМ в исследованных уникальных зонах головного мозга выявлено не было.

Так как достоверно значимых отличий ИКД в норме и при умеренной ВМ в исследованных симметричных зонах головного мозга (в проекции белого вещества, гемисфер мозжечка и таламусов), а также несимметричных зонах (валика, колена мозолистого тела и Варолиевого моста) выявлено не было, для последующего анализа сформировали единую базу данных для нормы и ВМ.

3.5. Сравнительный анализ ИКД в различных областях головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии

Для каждой области интереса головного мозга плода определяли зависимость ИКД от гестационного срока с помощью рангового теста Спирмена.

В результате анализа было показано, что с увеличением гестационного срока (с 23-й по 39-ю недели) значения ИКД снижаются во всех областях интереса. 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 ($p < 0,05$).

Была выявлена достоверная отрицательная корреляционная зависимость между значениями ИКД в проекции Варолиевого моста и увеличением гестационного срока (табл.17)

Spearman Rank Order Correlations (Spreadsheet1)	
MD pairwise deleted	
Marked correlations are significant at $p < .05000$	
Variable	
GA	1.000000
P	-0.332000

Табл 17. Корреляционная зависимость между значениями ИКД в проекции Варолиевого моста и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 3, с течением гестационного срока значения ИКД в Варолиевом мосте значительно снижались ($p < 0,01$).

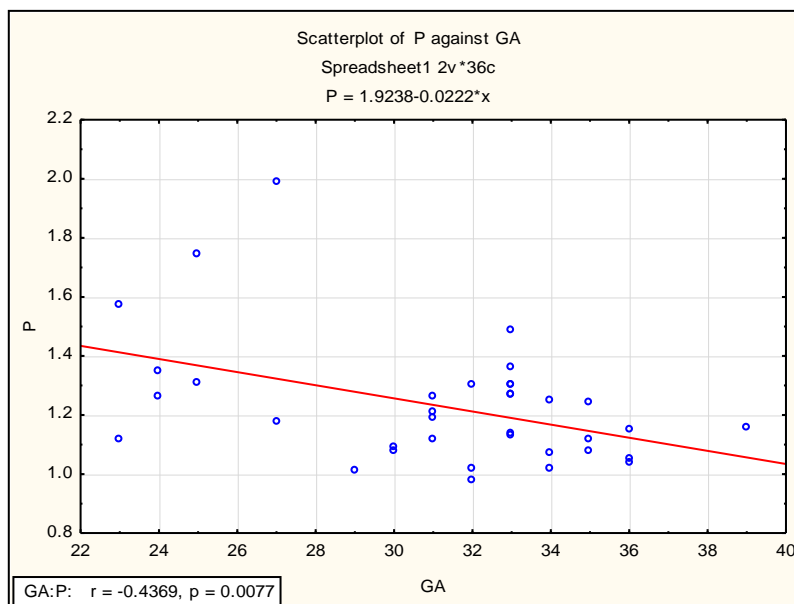


Диаграмма рассеяния 3. Корреляционная зависимость между значениями ИКД в проекции Варолиевского моста (P) и увеличением срока беременности. По оси абсцисс отложены значения ИКД, по оси ординат – гестационный срок.

Была выявлена достоверная отрицательная корреляционная зависимость между значениями ИКД правой гемисферы мозжечка и увеличением гестационного срока (табл. 18).

Spearman Rank Order Correlations (Spreadsheet1)		
MD pairwise deleted		
Marked correlations are significant at $p < .05000$		
Variable	GA	C right
GA	1.000000	-0.418470
C right	-0.418470	1.000000

Табл. 18. Корреляционная зависимость между значениями ИКД в правой гемисфере мозжечка и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 4, с течением гестационного срока значения ИКД в правой гемисфере мозжечка достоверно снижались ($p < 0,05$).

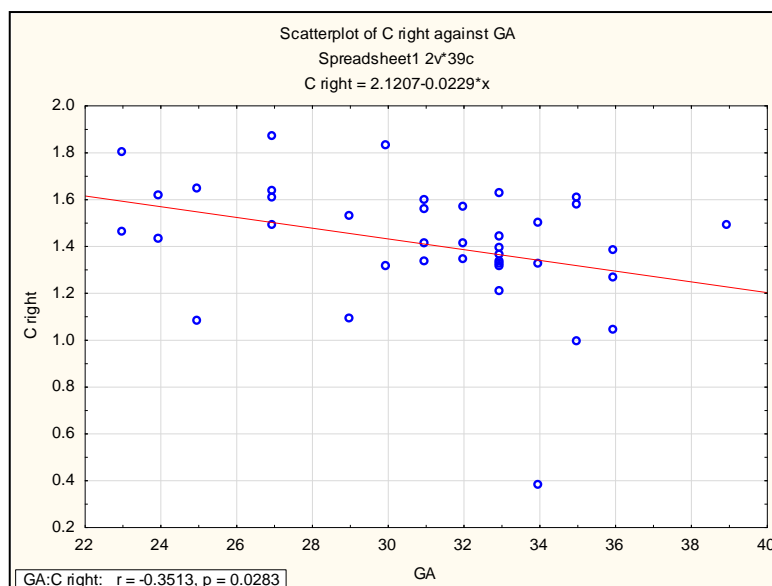


Диаграмма рассеяния 4. Корреляционная зависимость между значениями ИКД в проекции правой гемисферы мозжечка (C right) и увеличением срока беременности. По оси абсцисс отложены значения ИКД, по оси ординат – гестационный срок.

Определялась достоверная отрицательная корреляционная зависимость между значениями ИКД левой гемисферы мозжечка и увеличением гестационного срока (табл. 19).

Spearman Rank Order Correlations (Spreadsheet1)			
MD pairwise deleted			
Marked correlations are significant at p < .05000			
Variable	GA	C left	
GA	1.000000	-0.361993	
C left	-0.361993	1.000000	

Табл. 19. Корреляционная зависимость между значениями ИКД в проекции левой гемисферы мозжечка и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 5, с течением гестационного срока значения ИКД в левой гемисфере мозжечка значительно снижались ($p < 0,01$).

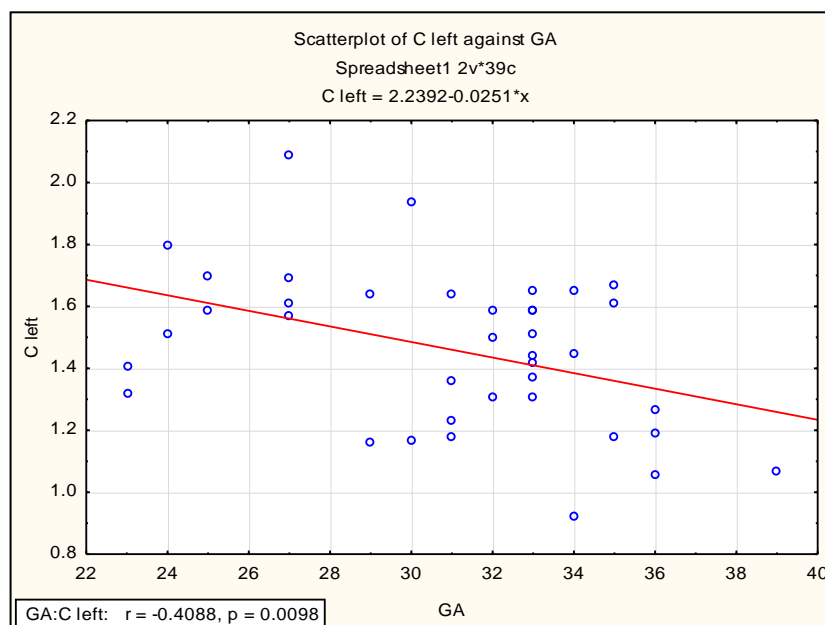


Диаграмма рассеяния 5. Корреляционная зависимость между значениями ИКД в проекции правой гемисферы мозжечка (C left) и увеличением гестационного срока. По оси абсцисс отложены значения ИКД, по оси ординат – гестационный срок.

Была выявлена достоверная отрицательная корреляционная зависимость между значениями ИКД в проекции правого таламуса и увеличением гестационного срока (табл. 20).

Spearman Rank Order Correlations (Spreadsheet1)		
MD pairwise deleted		
Marked correlations are significant at p < .05000		
Variable	GA	CST right
GA	1.000000	-0.349186
CST right	-0.349186	1.000000

Табл.20. Корреляционная зависимость между значениями ИКД в проекции правого таламуса и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 6, с течением гестационного срока значения ИКД в проекции правого таламуса достоверно снижались ($p < 0,05$).

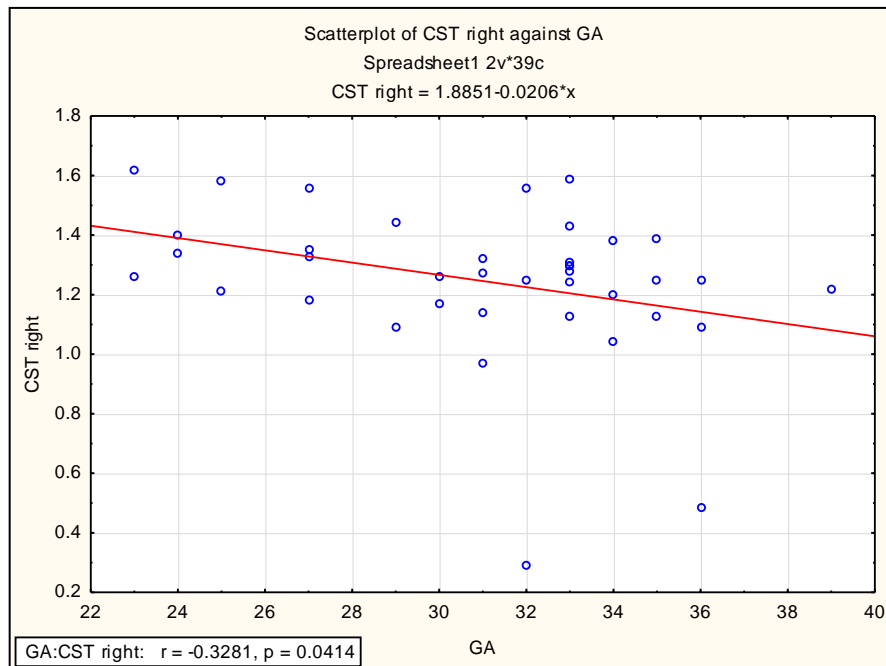


Диаграмма рассеяния 6. Корреляционная зависимость между значениями ИКД в проекции правого таламуса (CST right) и увеличением гестационного срока. По оси абсцисс отложены значения ИКД, по оси ординат – гестационный срок.

Определялась достоверная отрицательная корреляционная зависимость между значениями ИКД в проекции колена мозолистого тела и увеличением гестационного срока (табл. 21).

Spearman Rank Order Correlations (Spreadsheet13)		
MD pairwise deleted		
Marked correlations are significant at p < .05000		
Variable	GCC	GA
GCC	1.000000	-0.398694
GA	-0.398694	1.000000

Табл. 21. Корреляционная зависимость между значениями ИКД в проекции колена мозолистого тела и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 7, с течением гестационного срока значения ИКД в проекции колена мозолистого тела значительно снижались ($p < 0,01$).

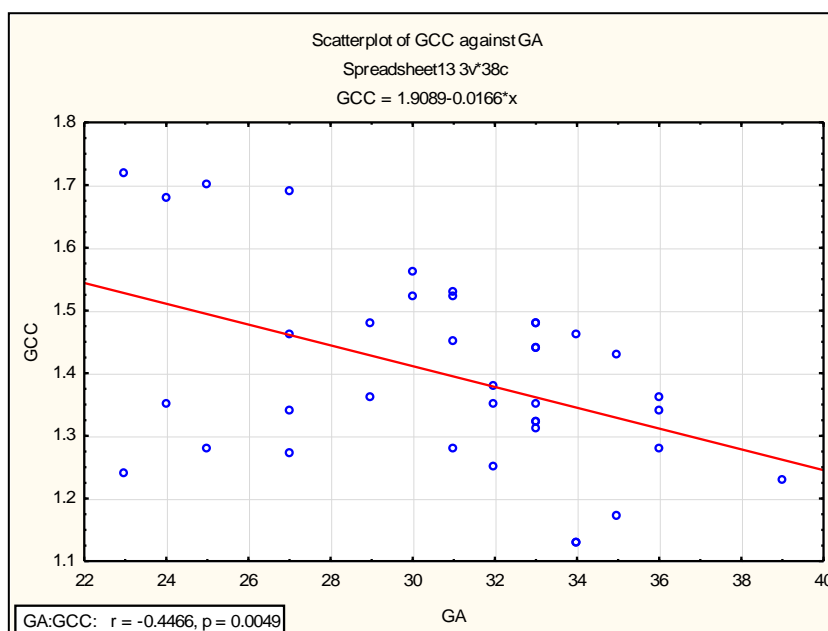


Диаграмма рассеяния 7. Корреляционная зависимость между значениями ИКД в проекции колена мозолистого тела (GCC) и увеличением гестационного срока. По оси абсцисс отложены значения ИКД, по оси ординат – гестационный срок.

Таким образом, 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 ($p < 0,05$).

При анализе зависимости ИКД от гестационного срока с помощью рангового теста Спирмена была выявлена слабая теснота связи в проекции ВМТ (табл. 22).

Spearman Rank Order Correlations (Spreadsheet13)			
MD pairwise deleted			
Marked correlations are significant at $p < .05000$			
Variable	GA	SCC	
GA	1.000000	-0.202463	
SCC	-0.202463	1.000000	

Табл. 22. Корреляционная зависимость между значениями ИКД в проекции валика мозолистого тела и увеличением гестационного срока (слабая теснота связи).

Как видно из диаграммы рассеяния 8, в проекции ВМТ наблюдалась тенденция к снижению значений ИКД с течением беременности ($0,05 < p < 0,1$).

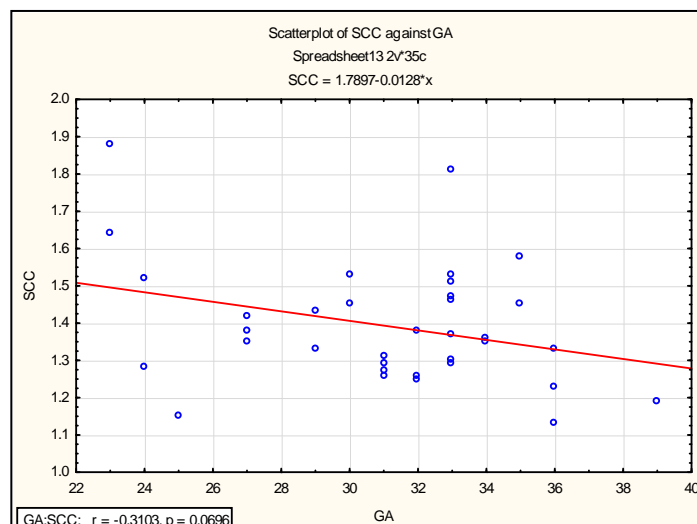


Диаграмма рассеяния 8. Диаграмма рассеяния между значениями ИКД в проекции валика мозолистого тела (SCC) и увеличением гестационного срока. По оси абсцисс отложены значения ИКД, по оси ординат – гестационный срок.

При анализе зависимости ИКД от гестационного срока с помощью рангового теста Спирмена теснота связи в левом таламусе выявлена не была (табл. 23).

Spearman Rank Order Correlations (Spreadsheet1)			
MD pairwise deleted			
Marked correlations are significant at p < .05000			
Variable	GA	CST left	
GA	1.000000	-0.071441	
CST left	-0.071441	1.000000	

Табл. 23. Корреляционная зависимость между значениями ИКД в проекции в проекции левого таламуса и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 9, в левом таламусе наблюдался линейный тренд к снижению значений ИКД с течением беременности ($p > 0,1$).

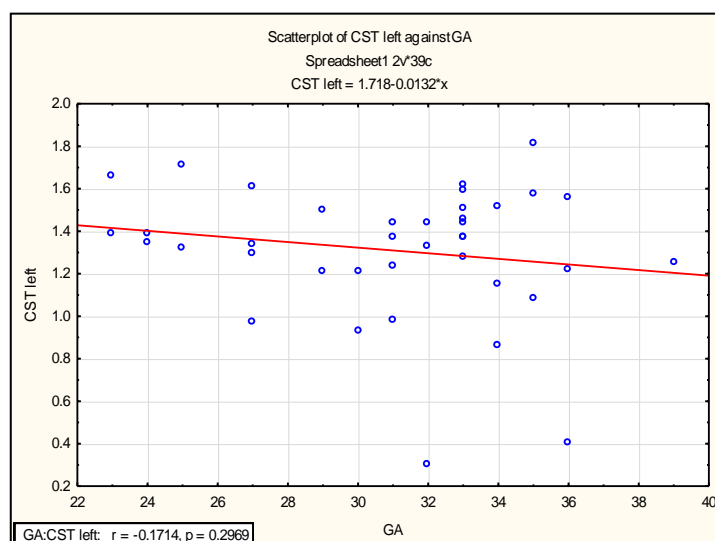


Диаграмма рассеяния 9. Диаграмма рассеяния между значениями ИКД в проекции в проекции левого таламуса (CST left) и увеличением гестационного срока. По оси абсцисс отложены значения ИКД, по оси ординат – гестационный срок.

При анализе зависимости ИКД от гестационного срока с помощью рангового теста Спирмена теснота связи в проекции белого вещества правой лобной доли выявлена не была (табл. 24).

Spearman Rank Order Correlations (Spreadsheet1)		
MD pairwise deleted		
Marked correlations are significant at p <.05000		
Variable	GA	WM right
GA	1.000000	-0.103905
WM right	-0.103905	1.000000

Табл. 24. Корреляционная зависимость между значениями ИКД в проекции в проекции белого вещества головного мозга правой лобной доли и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 10, в проекции белого вещества головного мозга правой лобной доли наблюдался линейный тренд к снижению значений ИКД с течением беременности ($p > 0,1$).

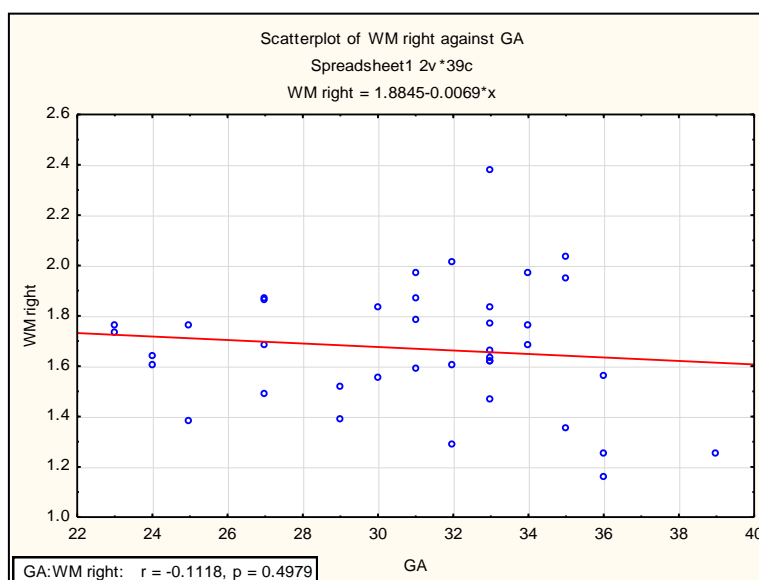


Диаграмма рассеяния 10. Диаграмма рассеяния между значениями ИКД в проекции белого вещества головного мозга (WM right) правой лобной доли и

увеличением гестационного срока. По оси абсцисс отложены значения ИКД, по оси ординат – гестационный срок.

При анализе зависимости ИКД от гестационного срока с помощью рангового теста Спирмена теснота связи в проекции белого вещества левой лобной доли выявлена не была (табл. 25).

Spearman Rank Order Correlations (Spreadsheet1)	
MD pairwise deleted	
Marked correlations are significant at p < .05000	
Variable	
	GA WM left
GA	1.000000 -0.212732
WM left	-0.212732 1.000000

Табл. 25. Корреляционная зависимость между значениями ИКД в проекции белого вещества головного мозга левой лобной доли и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 11, в проекции белого вещества левой лобной доли наблюдался линейный тренд к снижению значений ИКД с течением беременности ($p > 0,1$).

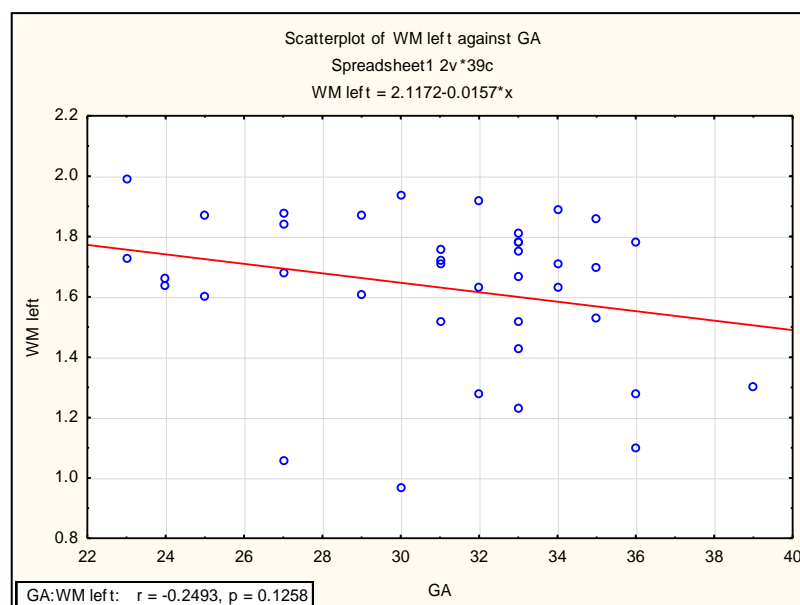


Диаграмма рассеяния 11. Диаграмма рассеяния между значениями ИКД в проекции белого вещества левой лобной доли (WM left) и увеличением гестационного срока. По оси абсцисс отложены значения ИКД, по оси ординат – гестационный срок.

Таким образом, с течением беременности была выявлена тенденция к постепенному снижению значений ИКД в проекции валика мозолистого тела ($p < 0,1$). Прослеживался линейный тренд к снижению значений ИКД в проекции белого вещества головного мозга лобных долей и левого таламуса ($p > 0,1$), более вероятно, потому что распределение значений ИКД в данных выборках было неравномерно с течением гестационного срока (пик измерений приходился на 32-34 недели беременности).

Так как достоверно значимых отличий ИКД в норме и при умеренной ВМ в исследованных симметричных зонах головного мозга (в проекции белого вещества, гемисфер мозжечка и таламусов), выявлено не было, для последующего анализа использовали среднее взвешенное значение ИКД для симметричных областей головного мозга в норме и при ВМ.

Минимальные и максимальные значения ИКД с течением ГС варьировали:

- в полушариях мозжечка - с $0,921 \times 10^{-3}$ по $1,975 \times 10^{-3}$ мм²/с;
- в проекции белого вещества лобной доли - с $1,13 \times 10^{-3}$ по $1,805 \times 10^{-3}$ мм²/с;
- в проекции таламуса - с $1,29 \times 10^{-3}$ по $1,64 \times 10^{-3}$ мм²/с;
- в проекции колена мозолистого тела – с $1,02 \times 10^{-3}$ по $1,72 \times 10^{-3}$ мм²/с;
- в проекции валика мозолистого тела с $1,13 \times 10^{-3}$ по $2,05 \times 10^{-3}$ мм²/с;
- в Варолиевом мосту – с $0,98 \times 10^{-3}$ по $1,99 \times 10^{-3}$ мм²/с.

Также был проведен анализ отличий диффузионных показателей между зонами интереса посредством сравнения медиан, минимальных и максимальных значения выборок, степеней разброса (диаг. 1):

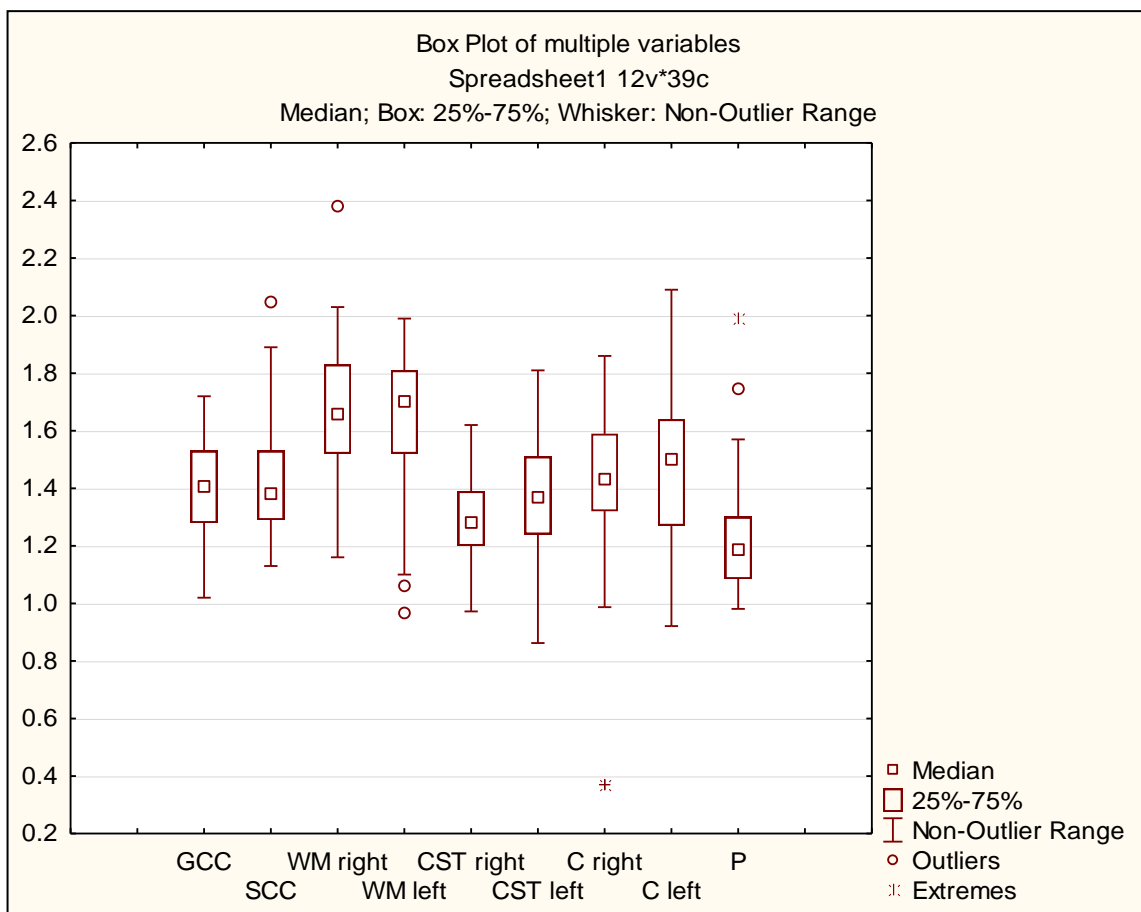


Диаграмма 1. Диаграмма размаха ROI. Прослеживаются степени разброса, медианы, минимальные и максимальных значения ИКД в различных областях интереса, где GCC – колено мозолистого тела, SCC - валик мозолистого тела, WM right - белое вещество правой лобной доли, WM left - белое вещество левой лобной доли, 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 ДВ МРТ были продемонстрированы значимые временно-пространственные изменения количественных диффузионных показателей в норме у плодов с 23-й по 39-ю недели гестации. Минимальные значения ИКД с течением гестационного срока наблюдались в Варолиевом мосте, максимальные – в белом веществе лобных долей. Медиана промежуточных значений ИКД в изученных ROI выстраивалась следующим образом (по возрастающей): Варолиев мост < таламус < валик мозолистого тела < колено мозолистого тела < мозжечок < белое вещество лобных долей.

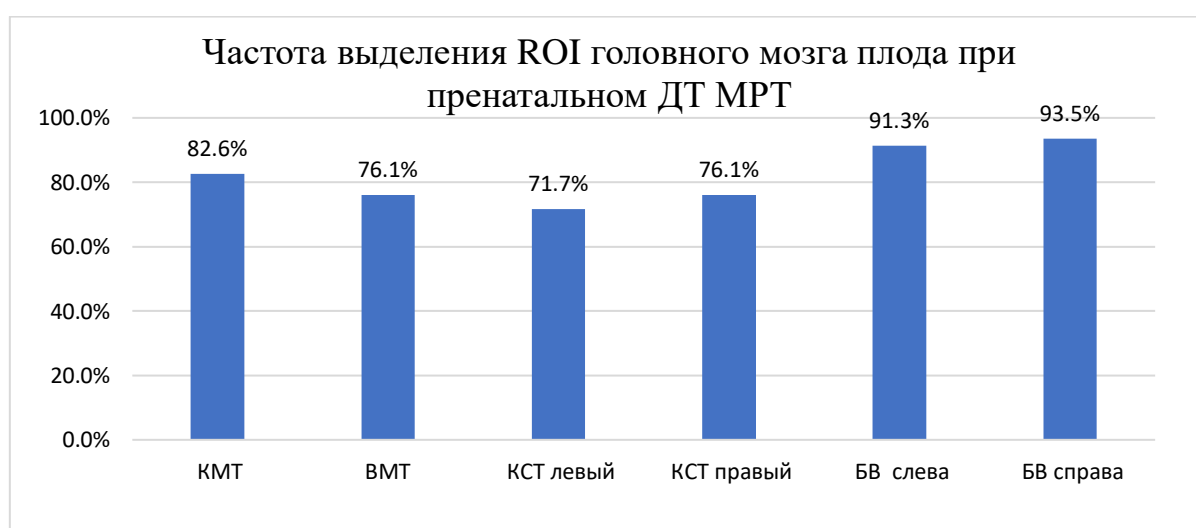
Глава 4. Результаты диффузионно-тензорной МРТ в оценке состояния головного мозга плода

4.1. Оценка возможности проведения пренатальной МР-трактографии головного мозга в норме и при умеренной вентрикуломегалии

В исследование включены результаты ДТ МРТ головного мозга 46 плодов, выполненных на МР-аппарате с напряженностью магнитного поля 3,0Т. Все исследованные беременные были разделены на две группы. Срок гестации варьировал с 20-й по 39-ю недели.

В группу I (50%; n = 23) были отнесены исследования беременных, у которых по результатам МР-обследования не подтвердились УЗ-подозрения и не было выявлено клинически значимых патологических изменений головного мозга. В группу II (50%; n = 23) были включены исследования беременных, у которых по результатам МР-обследования подтвердились УЗ-подозрения на патологию головного мозга плода и была выявлена умеренная ВМ.

На основе полученных ДТИ после автоматического построения параметрических карт КФА в каждом случае вручную были измерены абсолютные значения КФА в проекции белого вещества головного мозга лобных долей (билатерально); кортикоспинальных трактов (билатерально); колена мозолистого тела; валика мозолистого тела (гист. 2).



Гистограмма 2. Частота успешного выделения ROI головного мозга плода при проведении ДТ МРТ (%).

В зонах интереса для определения ИКД значения коэффициента удалось успешно измерить в большинстве случаев:

- в проекции белого вещества правой лобной доли – 93,5%;
- в проекции белого вещества левой лобной доли – 91,3%;
- в проекции правого кортикоспинального тракта – 76,1%;
- в проекции левого кортикоспинального тракта – 71,7%;
- в проекции колена мозолистого тела – 82,6%;
- в проекции валика мозолистого тела – 76,1%.

4.2. Количественный анализ КФА в симметричных областях интереса головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии

С помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от теоретически ожидаемого нормального распределения КФА в проекции белого вещества левой лобной доли в норме (рис. 22а) и при ВМ (рис. 22б).

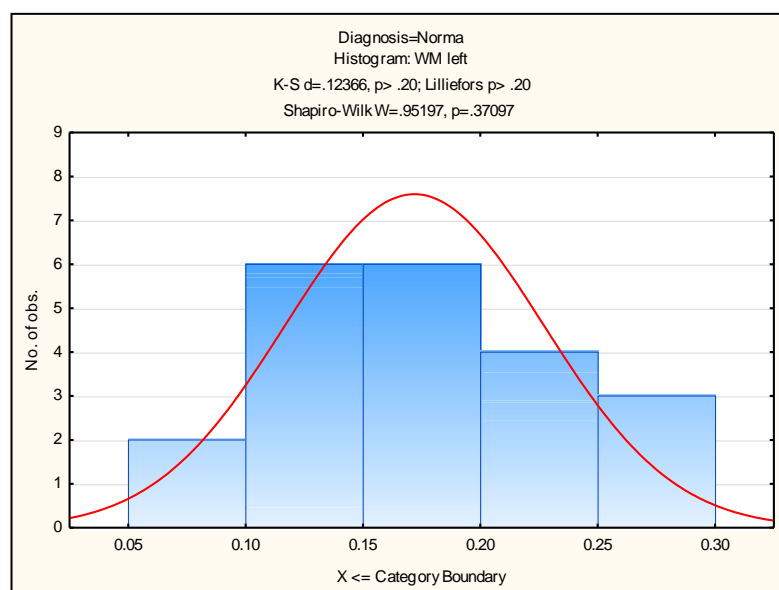


Рис. 22А. Гистограмма распределения значений КФА в проекции белого вещества левой лобной доли (WM left) в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка.

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

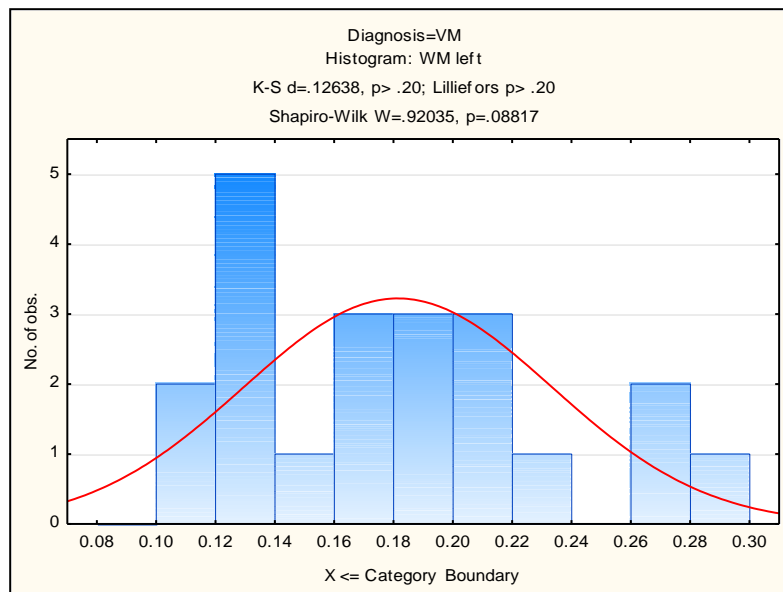


Рис. 22Б. Гистограмма распределения значений КФА в проекции белого вещества левой лобной доли (WM left) при ВМ по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка.

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

Поскольку обе выборки продемонстрировали нормальное распределение, для оценки достоверности отличий КФА в проекции белого вещества левой лобной доли в норме и при ВМ использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок (табл.26).

T-tests; Grouping: Diagnosis (Spreadsheet2)											
Group 1: Norma											
Group 2: VM											
Variable	Mean Norma	Mean VM	t-value	df	p	Valid N Norma	Valid N VM	Std.Dev. Norma	Std.Dev. VM	F-ratio Variances	p Variances
WM left	0.171938	0.181476	-0.576743	40	0.567345	21	21	0.055144	0.051987	1.125135	0.794639

Таблица 26. T-критерий Стьюдента для оценки достоверности различий КФА в проекции белого вещества левой лобной доли в норме и при ВМ.

Согласно t-тесту Стьюдента, значимых различий между значениями КФА в норме и при ВМ в проекции белого вещества левой лобной доли не выявлено.

С помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от нормального распределения КФА в проекции белого вещества правой лобной доли в норме (рис. 23а) и при ВМ (рис. 23б).

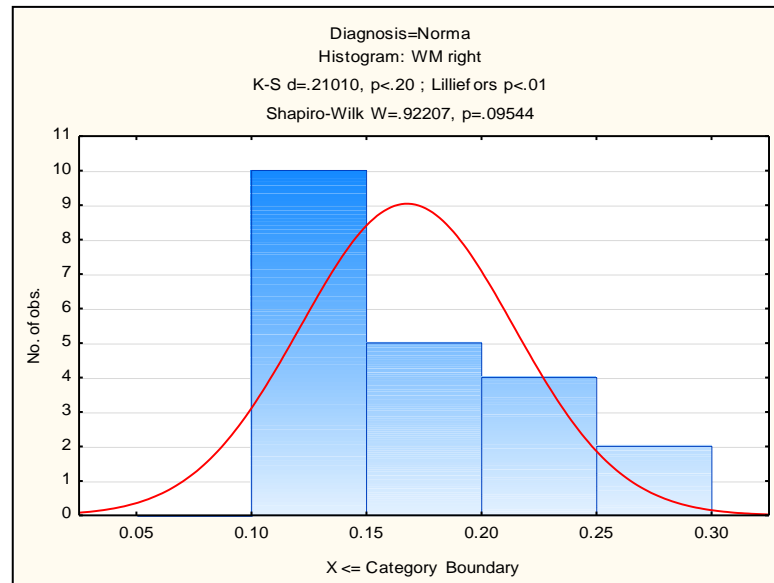


Рис. 23А. Гистограмма распределения значений КФА в проекции белого вещества правой лобной доли (WM right) в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (не нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении отвергается.

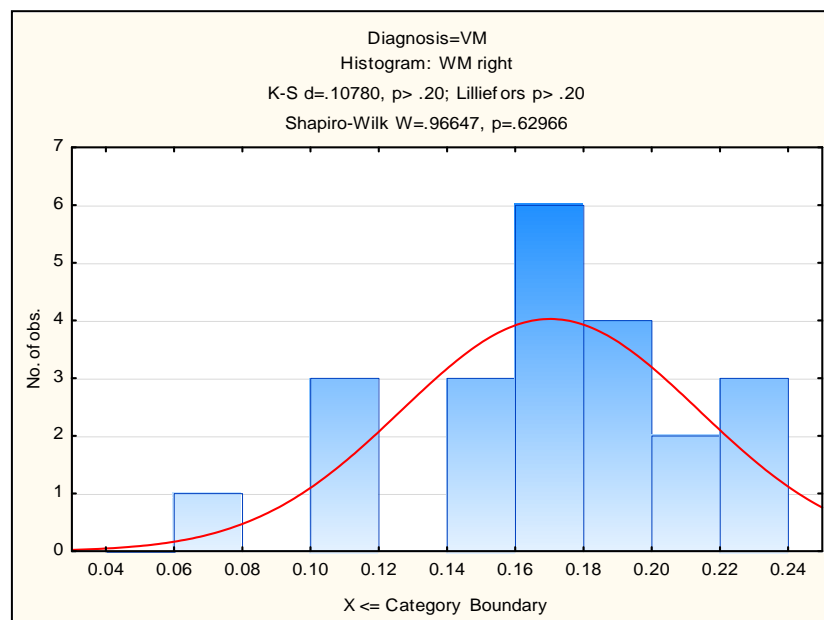


Рис. 23Б. Гистограмма распределения значений КФА в проекции белого вещества правой лобной доли (WM right) при ВМ по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

Поскольку выборка КФА в проекции белого вещества правой лобной доли в норме продемонстрировала не нормальное распределение, для оценки достоверности отличий КФА в проекции белого вещества правой лобной доли в норме и при патологии использовали U-критерий Манна-Уитни (табл. 27).

Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction) (Spreadsheet2)										
By variable Diagnosis										
Marked tests are significant at $p < .05000$										
variable	Rank Sum Norma	Rank Sum VM	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value	Valid N Norma	Valid N VM	2*1sided exact p
WM right	436.5000	509.5000	205.5000	-0.607412	0.543578	-0.607550	0.543487	21	22	0.539338

Таблица 27. U-критерий Манна-Уитни для оценки достоверности различий КФА в проекции белого вещества правой лобной доли в норме и при ВМ.

Согласно U-критерию Манна-Уитни, значимых различий между значениями КФА в норме и при ВМ в проекции белого вещества правой лобной доли не выявлено.

Также с помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от нормального распределения КФА в проекции правого кортикоспинального тракта в норме (рис. 24а) и при ВМ (рис. 24б).

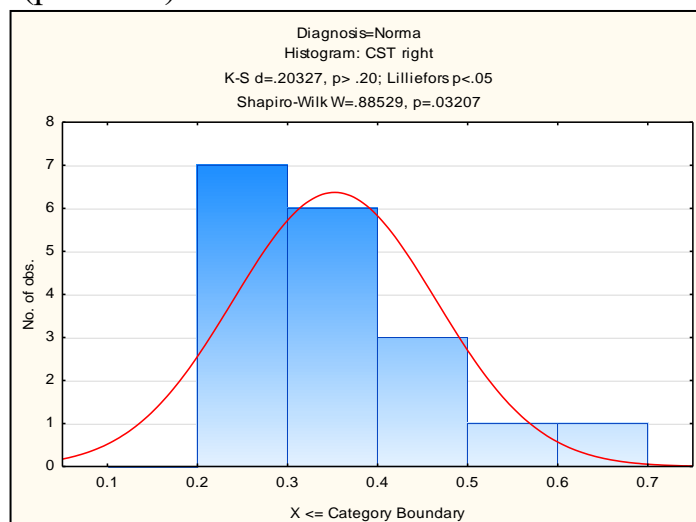


Рис. 24А. Гистограмма распределения значений КФА в проекции правого КСТ (CST right) в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (не нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении отвергается.

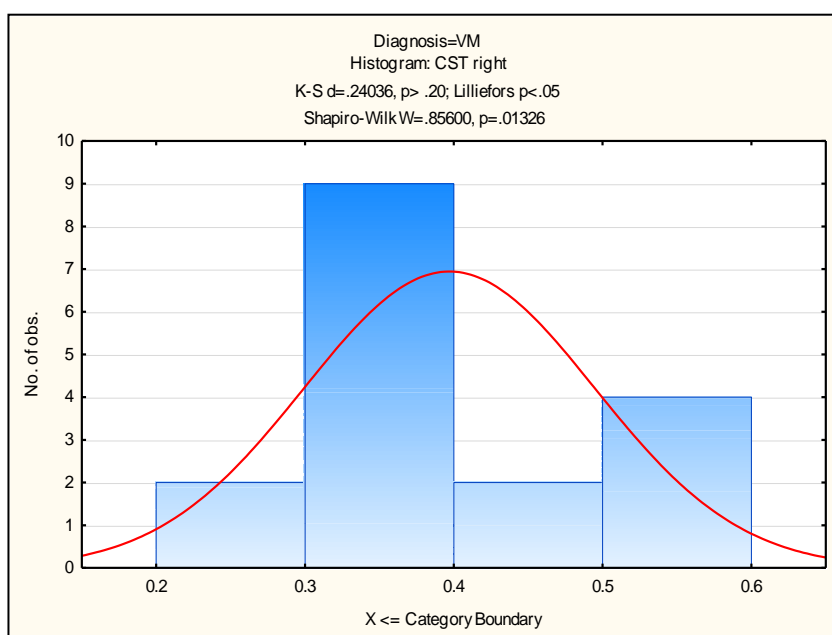


Рис. 24Б. Гистограмма распределения значений КФА в проекции правого КСТ (CST right) при ВМ по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (не нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении отвергается.

Поскольку обе выборки КФА в проекции правого КСТ продемонстрировали ненормальное распределение, для оценки достоверности отличий КФА в норме и при патологии данной зоны использовали U-критерий Манна-Уитни (табл. 28).

Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction) (Spreadsheet2)										
By variable Diagnosis										
Marked tests are significant at $p < .05000$										
variable	Rank Sum VM	Rank Sum Norma	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value	Valid N VM	Valid N Norma	2*1sided exact p
CST right	355.5000	274.5000	103.5000	1.617241	0.105827	1.617468	0.105778	17	18	0.102825

Таблица 28. U-критерий Манна-Уитни для оценки достоверности различий ИКД в проекции правого КСТ в норме и при ВМ.

Согласно U-критерию Манна-Уитни, значимых различий между значениями КФА в проекции правого КСТ в норме и при ВМ не обнаружено.

Также с помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от нормального распределения КФА в проекции левого КСТ в норме (рис. 25а) и при ВМ (рис. 25б).

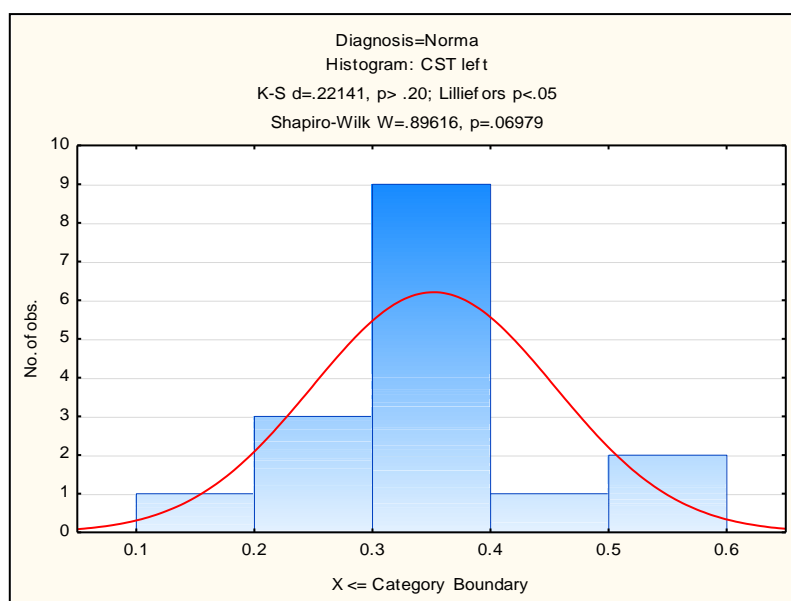


Рис. 25А. Гистограмма распределения значений КФА в проекции левого КСТ (CST left) в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (не нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении отвергается.

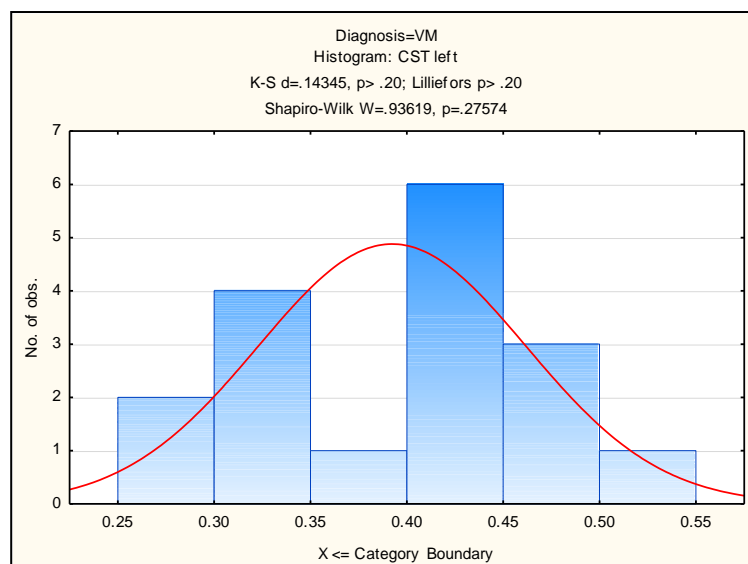


Рис. 25Б. Гистограмма распределения значений КФА в проекции левого КСТ (CST left) при ВМ по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

Поскольку выборка КФА в проекции левого КСТ в норме продемонстрировала ненормальное распределение, для оценки достоверности отличий КФА в проекции левого КСТ в норме и при патологии использовали U-критерий Манна-Уитни (табл. 29).

Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction) (Spreadsheet2)										
By variable Diagnosis										
Marked tests are significant at p < .05000										
variable	Rank Sum VM	Rank Sum Norma	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value	Valid N VM	Valid N Norma	2*1sided exact p
CST left	330.5000	230.5000	94.50000	1.476898	0.139704	1.477145	0.139638	17	16	0.136370

Таблица 29. U-критерий Манна-Уитни для оценки достоверности различий КФА в проекции левого КСТ в норме и при ВМ.

Согласно U-критерию Манна-Уитни, значимых различий между значениями КФА в проекции левого КСТ в норме и при ВМ не обнаружено.

Таким образом, достоверно значимых отличий КФА в норме и при умеренной ВМ в исследованных симметричных зонах головного мозга (в проекции белого вещества и кортикоспинальных трактов) выявлено не было.

4.3. Количественный анализ КФА в подкорковых областях головного мозга плода в норме и при умеренной вендрикуломегалии

С помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от нормального распределения КФА в проекции колена мозолистого тела в норме (рис. 26а) и при ВМ (рис. 26б).

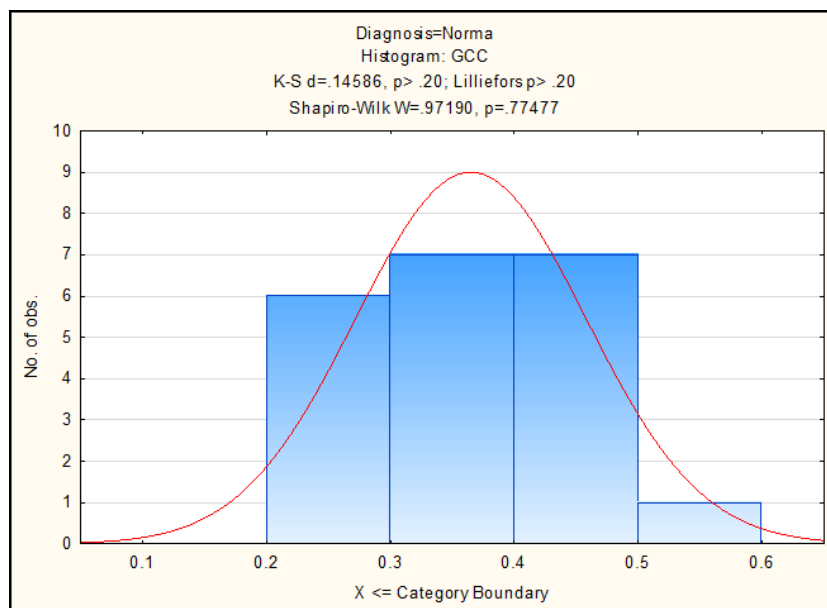


Рис. 26А. Гистограмма распределения значений КФА в проекции КМТ (GCC) в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка.

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

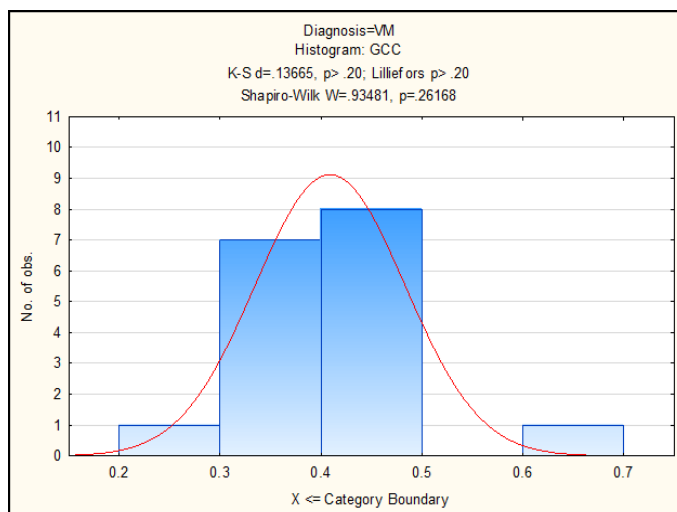


Рис. 26Б. Гистограмма распределения значений КФА в проекции КМТ (GCC) при ВМ по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка.

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении отвергается.

Поскольку обе выборки продемонстрировали нормальное распределение, для оценки достоверности отличий КФА в проекции валика мозолистого тела в норме и при ВМ использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок (табл. 30).

T-tests; Grouping: Diagnosis (Spreadsheet2)											
Group 1: VM											
Group 2: Norma											
Variable	Mean VM	Mean Norma	t-value	df	p	Valid N VM	Valid N Norma	Std.Dev. VM	Std.Dev. Norma	F-ratio Variances	p Variances
GCC	0.409059	0.364952	1.584844	36	0.121748	17	21	0.074366	0.093130	1.568312	0.364690

Таблица 30. T-критерий Стьюдента для оценки достоверности различий КФА в проекции КМТ в норме и при ВМ.

Согласно t-тесту Стьюдента, значимых различий между значениями КФА в проекции КМТ в норме и при ВМ не выявлено.

Также с помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от нормального распределения КФА в проекции валика мозолистого тела в норме (рис. 27а) и при ВМ (рис. 27б).

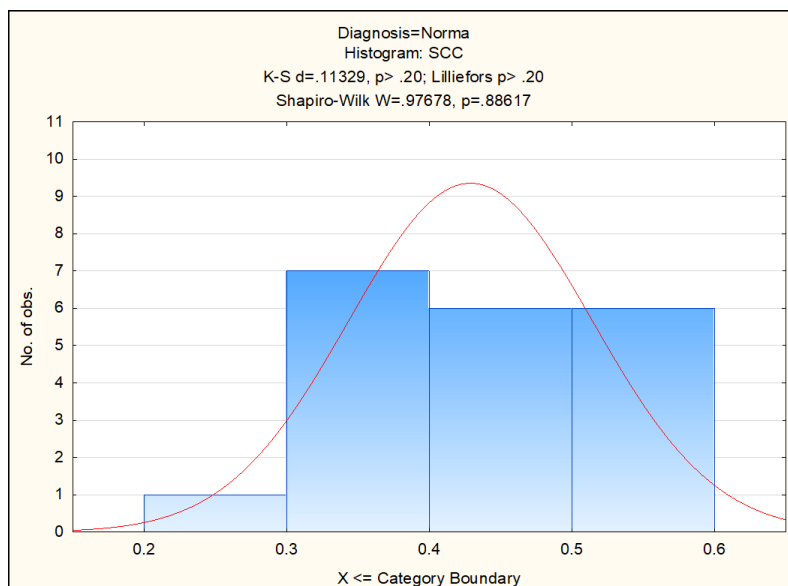


Рис. 27А. Гистограмма распределения значений КФА в проекции колена мозолистого тела (SCC) в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка.

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

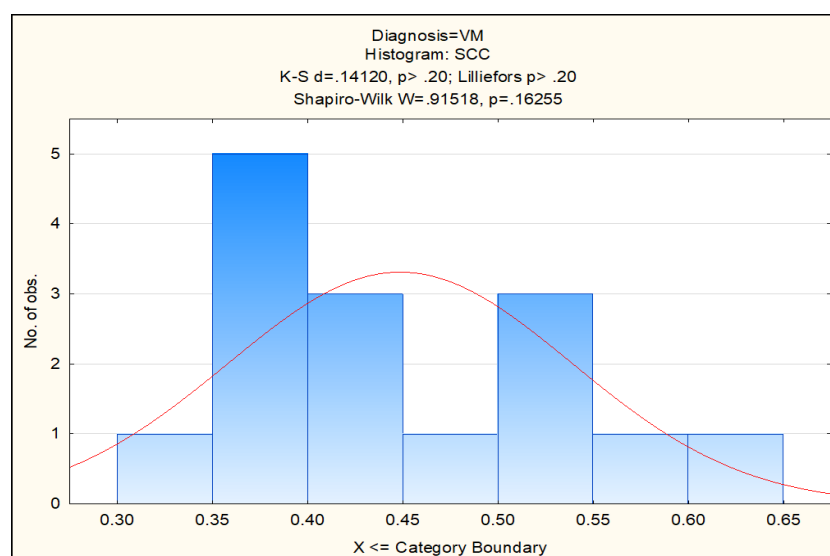


Рис. 27Б. Гистограмма распределения значений КФА в проекции колена мозолистого тела (SCC) при ветрикуломегалии по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка.

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

Поскольку обе выборки продемонстрировали нормальное распределение, для оценки достоверности отличий КФА в проекции колена мозолистого тела в норме и при VM использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок (табл. 31).

T-tests; Grouping: Diagnosis (Spreadsheet2)											
Group 1: Norma											
Group 2: VM											
Variable	Mean Norma	Mean VM	t-value	df	p	Valid N Norma	Valid N VM	Std.Dev. Norma	Std.Dev. VM	F-ratio Variances	p Variances
SCC	0.428850	0.448600	-0.661057	33	0.513165	20	15	0.085293	0.090339	1.121823	0.800080

Таблица 31. T-критерий Стьюдента для оценки достоверности различий в проекции колена мозолистого тела в норме и при VM.

Согласно t-тесту Стьюдента, значимых различий между значениями КФА в проекции колена мозолистого тела в норме и при ВМ не выявлено.

Таким образом, статистически значимых отличий значений КФА в норме и при умеренной ВМ в уникальных исследованных зонах головного мозга (в проекции КМТ и ВМТ) выявлено не было.

Так как достоверно значимых отличий КФА в норме и при умеренной ВМ в исследованных симметричных зонах головного мозга (в проекции белого вещества и КСТ), а также несимметричных зон (валика и колена мозолистого тела) выявлено не было, для последующего анализа сформировали единую базу данных для нормы и ВМ.

4.4. Сравнительный анализ КФА в различных областях головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии

Для каждой области интереса головного мозга плода определяли зависимость значений КФА от гестационного срока с помощью рангового теста Спирмена.

В результате статистического анализа было 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 ($p < 0,05$). Кроме этого была выявлена тенденция к повышению в проекции валика мозолистого тела, снижению в проекции белого вещества лобных долей ($p < 0,1$).

Была выявлена достоверная положительная корреляционная зависимость между значениями КФА в левом КСТ и увеличением гестационного срока (табл. 32).

		Spearman Rank Order Correlations (Spreadsheet1)		
		MD pairwise deleted		
		Marked correlations are significant at p < .05000		
Variable		GA	CST left	
GA		1.000000	0.578881	
CST left		0.578881	1.000000	

Табл. 32. Корреляционная зависимость между значениями КФА в левом КСТ и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 12, с течением гестационного срока значения КФА в левом КСТ значительно возрастали ($p < 0,01$).

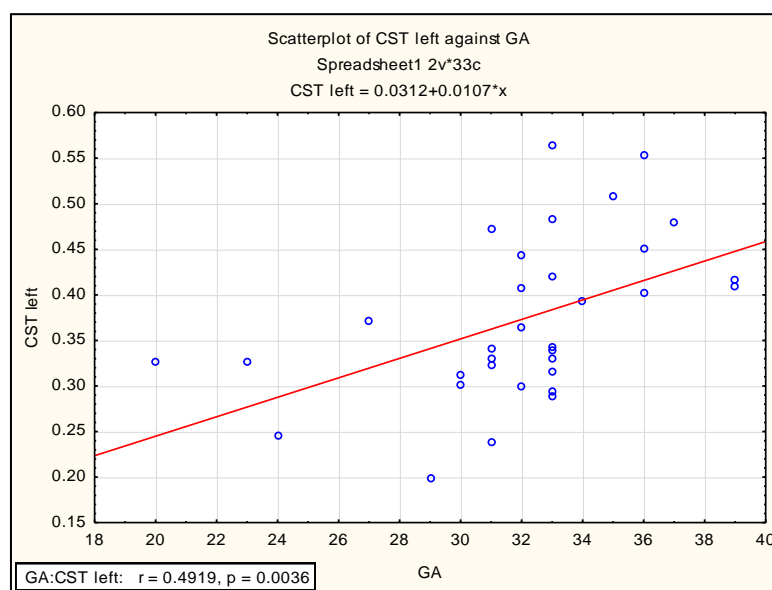


Диаграмма 12. Корреляционная зависимость между значениями КФА в левом КСТ (CST left) и увеличением гестационного срока (GA). По оси абсцисс отложены значения КФА, по оси ординат – гестационный срок.

Была выявлена достоверная положительная корреляционная зависимость между значениями КФА в правом КСТ и увеличением гестационного срока (табл. 33).

		Spearman Rank Order Correlations (Spreadsheet2)		
		MD pairwise deleted		
		Marked correlations are significant at p < .05000		
Variable		GA	CST right	
GA		1.000000	0.353209	
CST right		0.353209	1.000000	

Табл. 33. Корреляционная зависимость между значениями КФА в проекции правого КСТ и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 13, значения КФА в проекции правого КСТ достоверно возрастали с увеличением гестационного срока ($p < 0,05$).

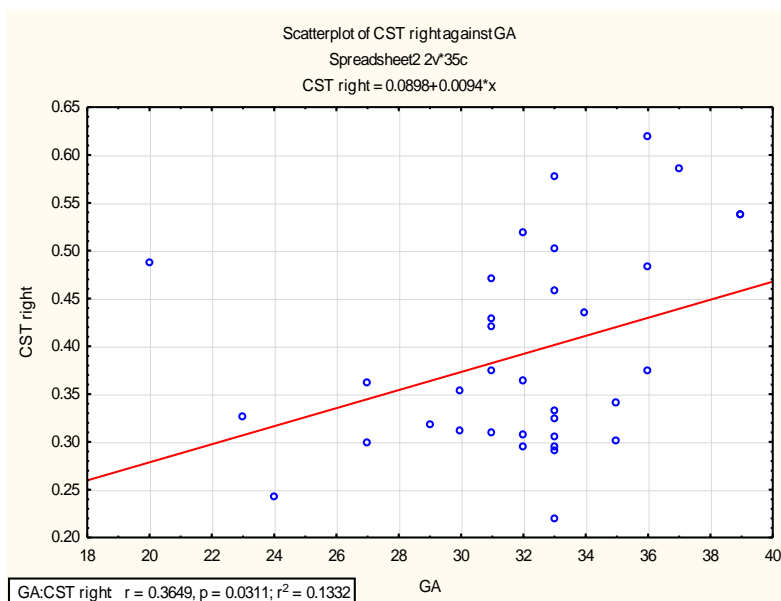


Диаграмма рассеяния 13. Корреляционная зависимость между значениями КФА в проекции правого КСТ (CST right) и увеличением гестационного срока (GA). По оси абсцисс отложены значения КФА, по оси ординат – гестационный срок.

Была выявлена достоверная положительная корреляционная зависимость между значениями КФА в проекции КМТ и увеличением гестационного срока (табл. 34).

Spearman Rank Order Correlations (Spreadsheet2)		
MD pairwise deleted		
Marked correlations are significant at $p < .05000$		
Variable	GA	GCC
GA	1.000000	0.462021
GCC	0.462021	1.000000

Табл. 34. Корреляционная зависимость между значениями КФА в проекции КМТ и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 14, значения КФА в проекции КМТ значимо возрастали с увеличением гестационного срока ($p < 0,01$).

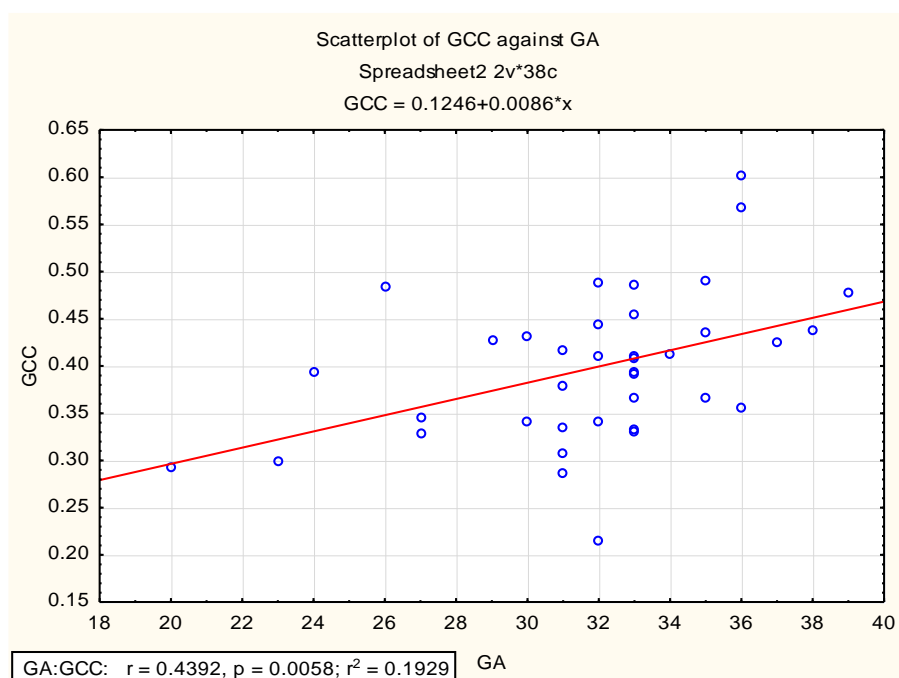


Диаграмма рассеяния 14. Корреляционная зависимость между значениями КФА в проекции КМТ (GCC) и увеличением гестационного срока (GA). По оси абсцисс отложены значения КФА, по оси ординат – гестационный срок.

При анализе зависимости КФА от гестационного срока с помощью рангового теста Спирмена была выявлена слабая теснота связи значений в проекции белого вещества правой лобной доли (табл. 35).

Spearman Rank Order Correlations (Spreadsheet1)			
MD pairwise deleted			
Marked correlations are significant at $p < .05000$			
Variable	GA	WM right	
GA	1.000000	-0.133578	
WM right	-0.133578	1.000000	

Табл. 35. Корреляционная зависимость между значениями КФА в проекции белого вещества правой лобной доли и увеличением гестационного срока (слабая теснота связи).

Как видно из диаграммы рассеяния 15, с течением гестационного срока значения КФА в проекции белого вещества правой лобной доли достоверно снижались ($p < 0,05$).

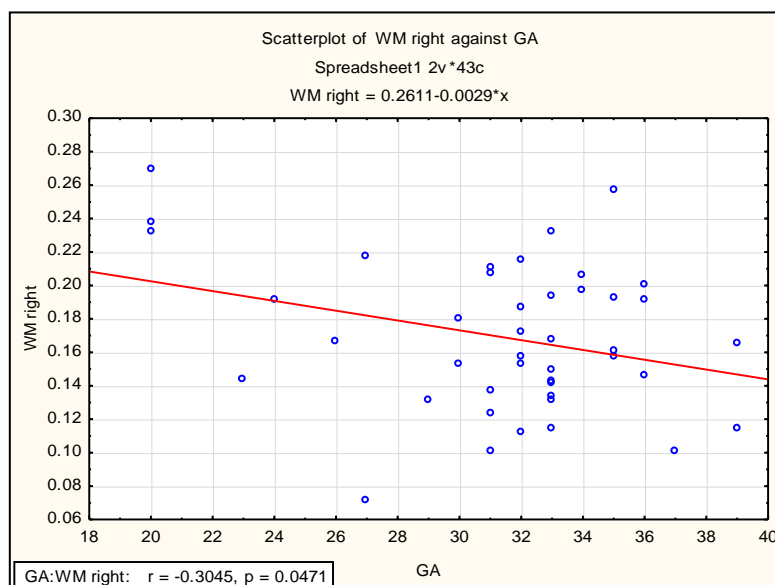


Диаграмма рассеяния 15. Корреляционная зависимость между значениями КФА в проекции белого вещества правой лобной доли (WM right) и увеличением гестационного срока (GA). По оси абсцисс отложены значения КФА, по оси ординат – гестационный срок.

Таким образом, с течением беременности было выявлено 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 ($p < 0,05$).

При анализе зависимости КФА от гестационного срока с помощью рангового теста Спирмена теснота связи в проекции ВМТ выявлена не была (табл. 36).

Spearman Rank Order Correlations (Spreadsheet13)			
MD pairwise deleted			
Marked correlations are significant at p < .05000			
Variable	GA	SCC	
GA	1.000000	-0.202463	
SCC	-0.202463	1.000000	

Табл. 36. Корреляционная зависимость между значениями КФА в проекции ВМТ и увеличением гестационного срока (теснота связи не выявлена).

Как видно из диаграммы рассеяния 16, наблюдался линейный тренд к увеличению значений КФА в проекции ВМТ с увеличением гестационного срока ($p > 0,1$).

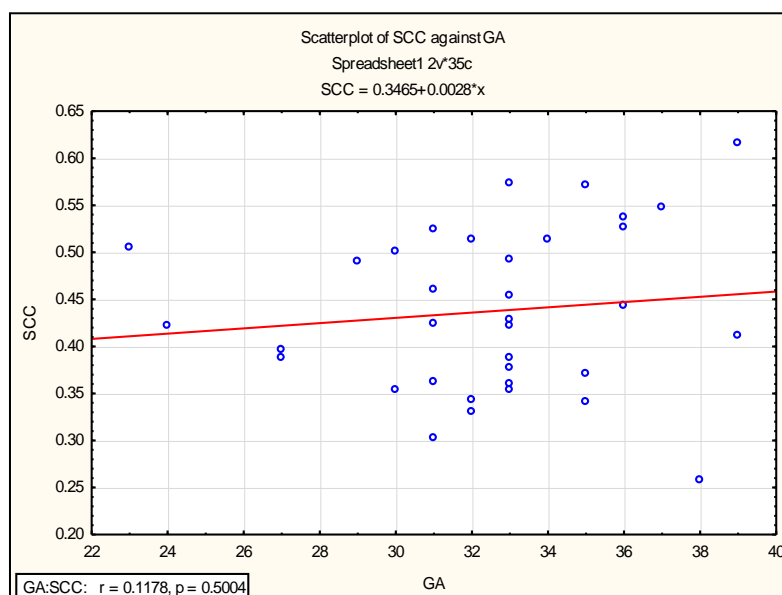


Диаграмма рассеяния 16. Корреляционная зависимость между значениями КФА в проекции ВМТ (SCC) и увеличением гестационного срока (GA). По оси абсцисс отложены значения КФА, по оси ординат – гестационный срок.

При анализе зависимости КФА от гестационного срока с помощью рангового теста Спирмена теснота связи в проекции белого вещества левой лобной доли выявлена не была (табл. 37).

Spearman Rank Order Correlations (Spreadsheet1)	
MD pairwise deleted	
Marked correlations are significant at p < .05000	
Variable	
GA	1.000000
WM left	-0.113143
GA	1.000000
WM left	-0.113143

Табл. 37. Корреляционная зависимость между значениями КФА в проекции белого вещества левой лобной доли и увеличением гестационного срока (теснота связи не выявлена).

Как видно из диаграммы рассеяния 17, наблюдался линейный тренд к снижению значений КФА в проекции белого вещества левой лобной доли с увеличением гестационного срока ($p > 0,1$).

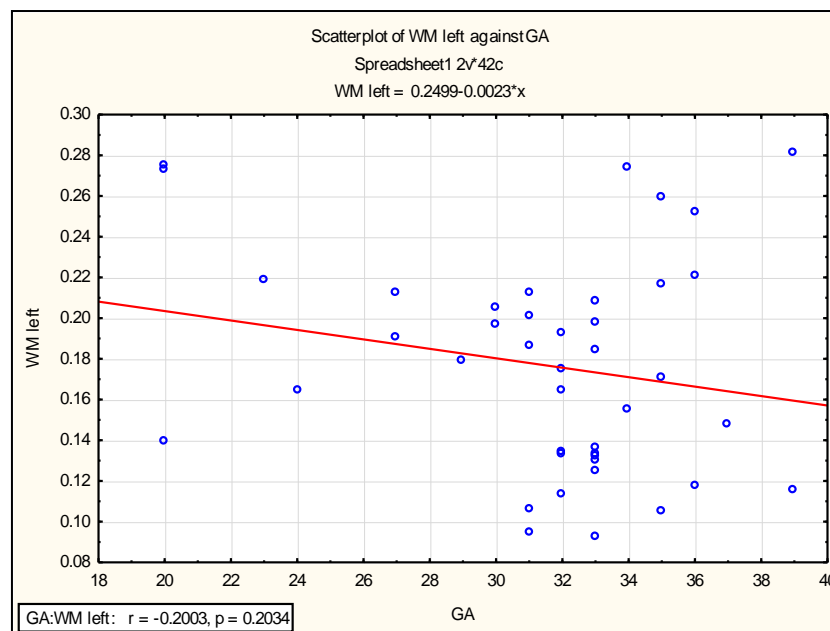


Диаграмма рассеяния 17. Корреляционная зависимость между значениями КФА в проекции белого вещества левой лобной доли (WM left) и увеличением гестационного срока (GA). По оси абсцисс отложены значения КФА, по оси ординат – гестационный срок.

Таким образом, с течением беременности был выявлен линейный тренд к повышению значений КФА в проекции ВМТ и снижению значений КФА в проекции белого вещества левой лобной доли ($p > 0,1$).

Так как достоверно значимых отличий КФА в норме и при умеренной ВМ в исследованных симметричных зонах головного мозга (в проекции белого вещества и КСТ) выявлено не было, для последующего анализа использовали среднее взвешенное значение КФА для симметричных областей головного мозга в норме и при ВМ.

Минимальные и максимальные значения КФА с течением ГС варьировали:

- в проекции белого вещества лобной доли - с 0,071 по 0,281;
- в проекции КСТ - с 0,199 по 0,618;
- в проекции колена мозолистого тела – с 0,215 по 0,602;
- в проекции валика мозолистого тела с 0,258 по 0,617.

Также был проведен анализ отличий КФА между зонами интереса посредством сравнения медиан, минимальных и максимальных значения выборок, степеней разброса (диаг. 2):

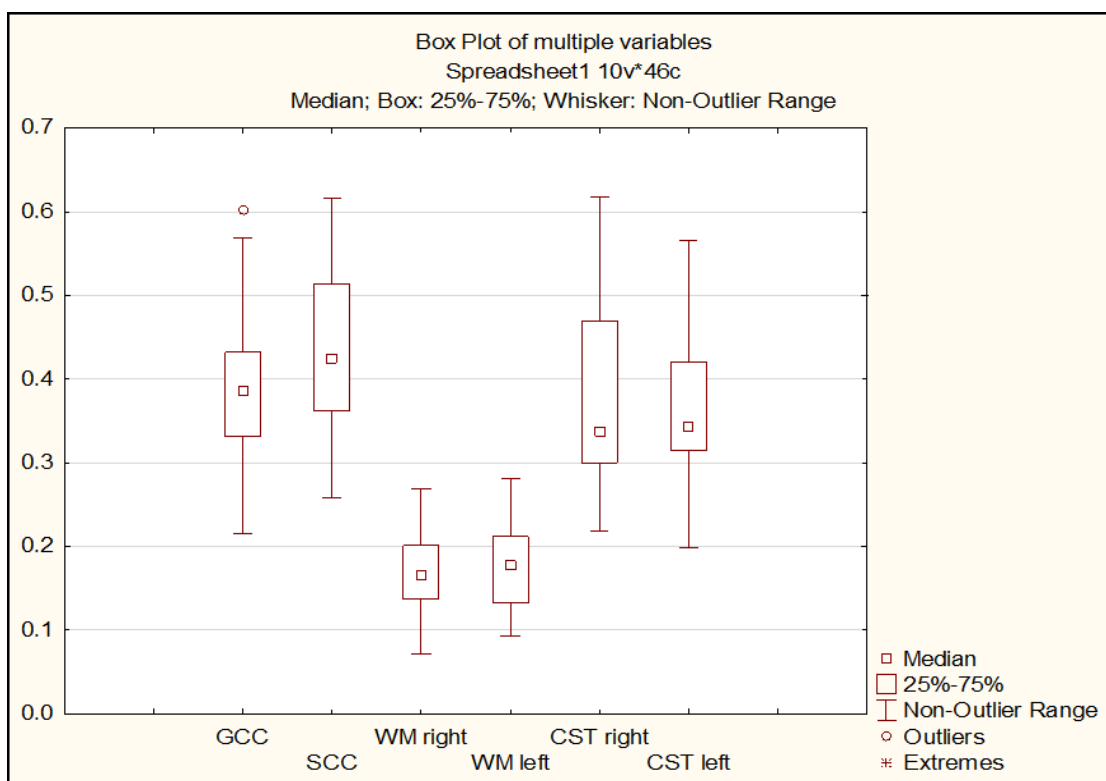


Диаграмма 2. Диаграмма размаха ROI. Прослеживаются медианы, степени разброса, минимальные и максимальных значения КФА в различных областях интереса: GCC – колено мозолистого тела, SCC – валик мозолистого тела, WM right – белое вещество правого полушария головного мозга, WM left – белое вещество левого полушария головного мозга, CST right – правый кортикоспинальный тракт, CST left – левый кортикоспинальный тракт. По оси абсцисс отложены значения КФА, по оси ординат – исследуемые зоны головного мозга.

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 следующим образом (по возрастающей): белое вещество правой лобной доли < белое вещество левой лобной доли < правый КСТ < левый КСТ < КМТ < ВМТ.

Таким образом, с помощью ДТ МРТ были продемонстрированы значимые временно-пространственные изменения КФА в норме у плодов с 20-й по 39-ю недели гестации.

Глава 5. Результаты одновоксельной протонной МР-спектроскопии в оценке состояния головного мозга плода

5.1. Оценка возможности проведения одновоксельной протонной МР-спектроскопии головного мозга в норме и при умеренной вентрикуломегалии

В исследование были включены результаты ^1H -МРС головного мозга 60 плодов, выполненных на МР-аппарате с напряженностью магнитного поля 3,0Т. Срок гестации варьировал с 19-й по 37-ю недели. Все исследуемые беременные были разделены на две группы:

В группу I (45%; $n = 27$) были отнесены исследования беременных, у которых по результатам МР-обследования не подтвердились УЗ-подозрения и не было выявлено клинически значимых патологических изменений головного мозга. В группу II (55%; $n = 33$) были включены исследования беременных, у которых по результатам МР-обследования подтвердились УЗ-подозрения на патологию головного мозга плода и была выявлена умеренная ВМ.

На параметрах сканирования TE – 1500 мс, TR – 35 мс были получены уровни следующих метаболитов: N-ацетиласпартат (Naa), холин (Cho), креатин (Cr) и миоинозитол (mI). Область интереса (воксел) в каждом случае лоцировали вручную в проекции правого таламуса.

В случае, если у исследуемого плода удавалось получить значения уровней всех четырех исследуемых метаболитов головного мозга – частоту получения значений уровней метаболитов считали высокой. В случае если удавалось получить значения уровней 3-х или 2-х метаболитов – средней, а в случае если удавалось получить значения одного или менее метаболитов – низкой.

По результатам анализа высокая частота получения значений уровней метаболитов составила 40% случаев, средняя - 45%, низкая – 15% (гист. 3).

Гистограмма 3. Результаты анализа частоты получения значений уровней исследуемых метаболитов



Также был проведен анализ частоты получения значений уровней метаболитов в зависимости от срока гестации (гист. 4,5).

Гистограмма 4. Результаты анализа частоты получения значений уровней исследуемых метаболитов во II триместре беременности



Гистограмма 5. Результаты анализа частоты получения значений уровней исследуемых метаболитов в III триместре беременности



Более вероятно, такие результаты связаны с техническими трудностями при проведении сканирования, а именно возникновении артефактов из-за движения плода и/или матери (в том числе дыхательных экскурсий).

В связи с этим для корректного анализа исследуемого материала в группу статистической обработки данных включили значения уровней метаболитов головного мозга плода только с высокой частотой получения значений уровней метаболитов. Таким образом, статистическому обсчету подверглась группа, состоящая из 24 плодов, из которых у 12 плодов (50%) после проведения МРТ подтвердилось наличие умеренной ВМ, а у 12 плодов (50%) не было выявлено отклонений от нормы.

5.2. Сравнительный анализ уровней метаболитов головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии

С помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от нормального распределения уровня Naa в норме (рис. 28а) и при ВМ (рис. 28б).

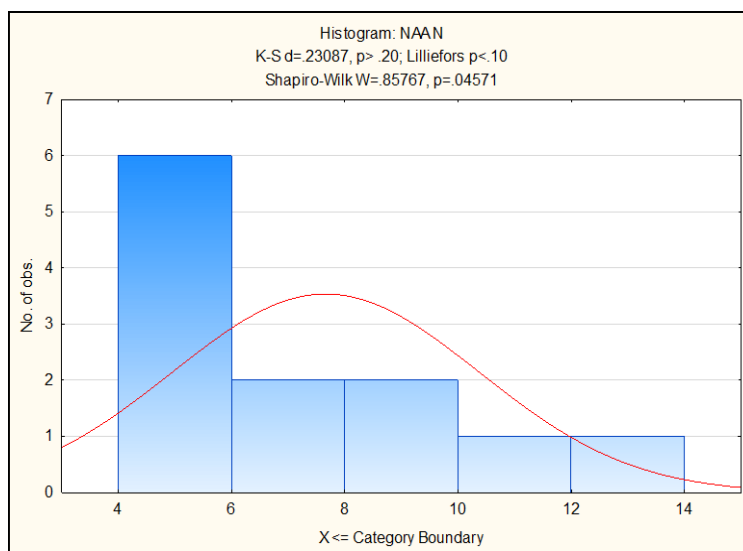


Рис. 28А. Гистограмма распределения уровня Naa в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (не нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении отвергается.

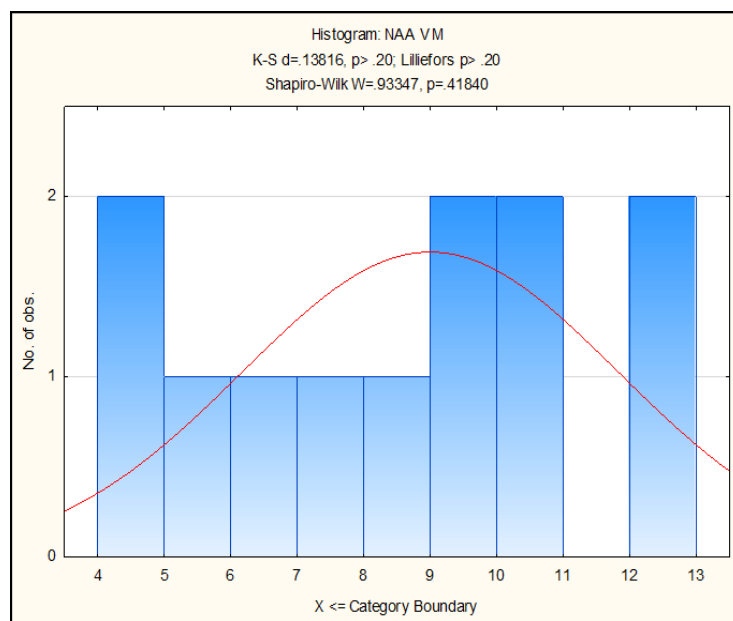


Рис. 28Б. Гистограмма распределения значений уровня Naa при ВМ по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

Поскольку было выявлено не нормальное распределение у одной из исследуемых выборок, для оценки достоверности отличий значений уровня Naa в норме и при патологии использовали U-критерий Манна-Уитни (табл. 38).

Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction) (Spreadsheet2)										
By variable Diagnosis										
Marked tests are significant at $p < .05000$										
variable	Rank Sum normal	Rank Sum vm	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value	Valid N normal	Valid N vm	2*1sided exact p
NAA	130.0000	170.0000	52.00000	-1.12583	0.260237	-1.13626	0.255851	12	12	0.265670

Таблица 38. U-критерий Манна-Уитни для оценки достоверности различий значений уровня Naa в норме и при ВМ.

Согласно U-критерию Манна-Уитни, значимых различий между значениями уровня Naa в норме и при патологии не выявлено.

С помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от нормального распределения уровня Cho в норме (рис. 29а) и при ВМ (рис. 29б).

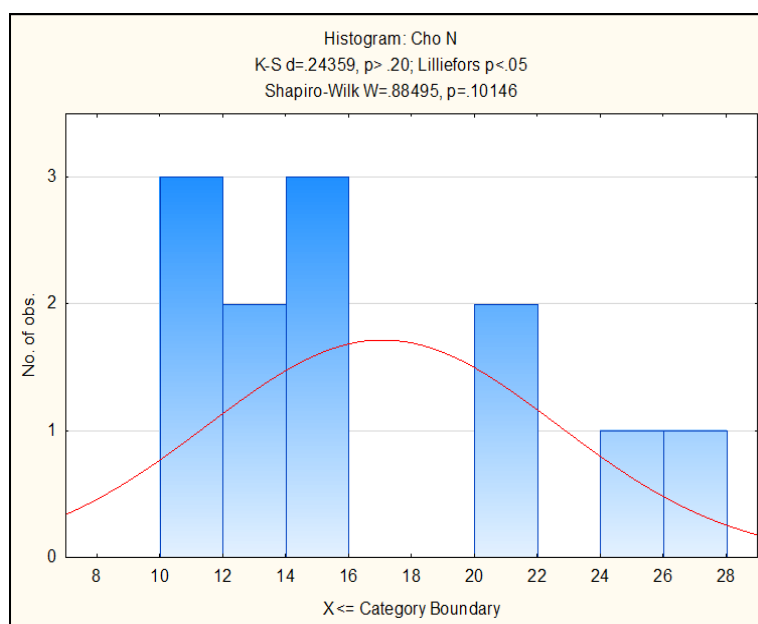


Рис. 29А. Гистограмма распределения уровня Cho в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (не нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении отвергается.

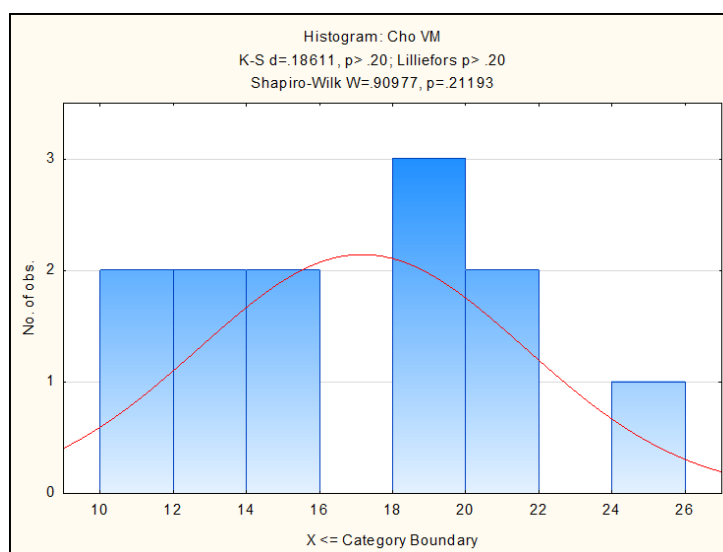


Рис. 29Б. Гистограмма распределения значений уровня Cho при ВМ по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

Поскольку было выявлено не нормальное распределение у одной из исследуемых выборок, для оценки достоверности отличий значений уровня Cho в норме и при патологии использовали U-критерий Манна-Уитни (табл. 39).

Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction) (Spreadsheet2)										
By variable Diagnosis										
Marked tests are significant at $p < .05000$										
variable	Rank Sum normal	Rank Sum vm	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value	Valid N normal	Valid N vm	2*1sided exact p
Cho	148.5000	151.5000	70.50000	-0.057735	0.953960	-0.057962	0.953779	12	12	0.932301

Таблица 39. U-критерий Манна-Уитни для оценки достоверности различий значений уровня Cho в норме и при ВМ.

Согласно U-критерию Манна-Уитни, значимых различий между значениями уровня Cho в норме и при патологии не выявлено.

С помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от нормального распределения уровня Cr в норме (рис. 30а) и при ВМ (рис. 30б).

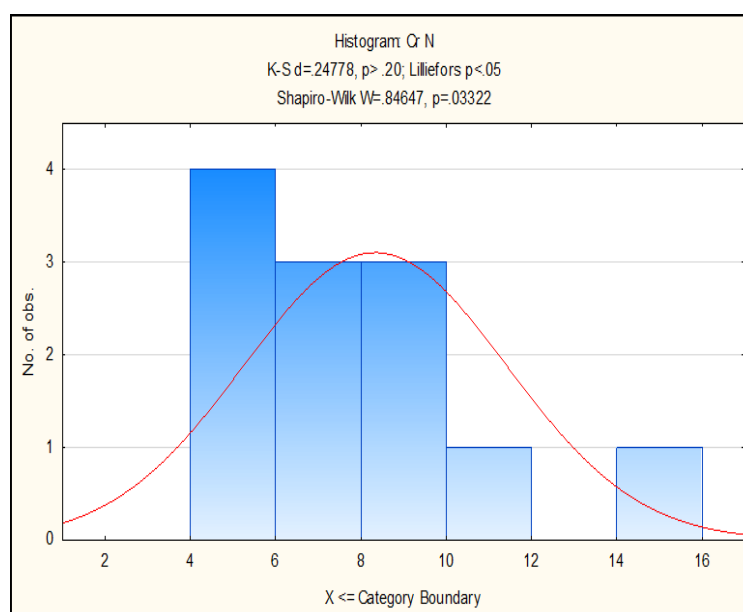


Рис. 30А. Гистограмма распределения уровня Cr в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (не нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении отвергается.

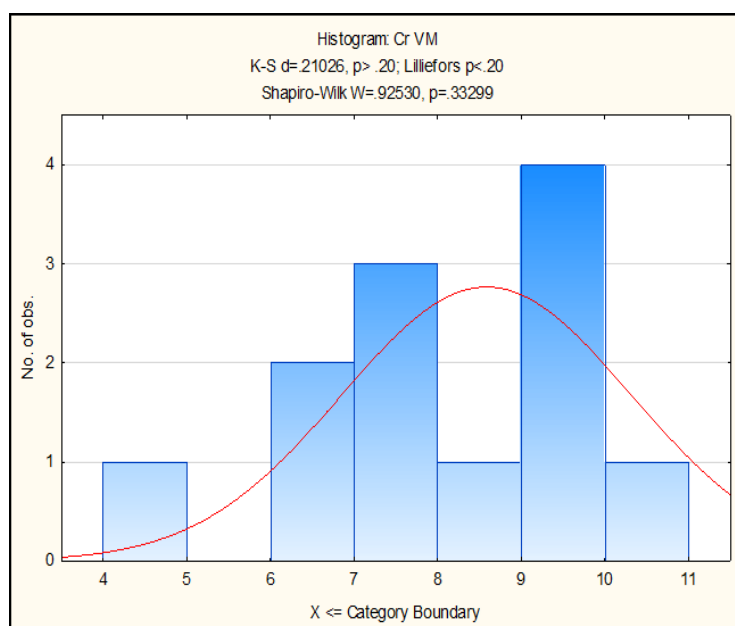


Рис. 30Б. Гистограмма распределения значений уровня Cr при ВМ по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

Поскольку было выявлено не нормальное распределение в обеих исследуемых выборках, для оценки достоверности отличий значений уровня Cr в норме и при патологии использовали U-критерий Манна-Уитни (табл. 40).

Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction) (Spreadsheet2)										
By variable Diagnosis										
Marked tests are significant at p < .05000										
variable	Rank Sum normal	Rank Sum vm	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value	Valid N normal	Valid N vm	2*1sided exact p
Cr	133.5000	166.5000	55.50000	-0.923760	0.355612	-0.932932	0.350856	12	12	0.347358

Таблица 40. U-критерий Манна-Уитни для оценки достоверности различий значений уровня Cr в норме и при ВМ.

Согласно U-критерию Манна-Уитни, значимых различий между значениями уровня Cr в норме и при патологии не выявлено.

С помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка была проверена гипотеза об отклонении от нормального распределения уровня mI в норме (рис. 31а) и при ВМ (рис. 31б).

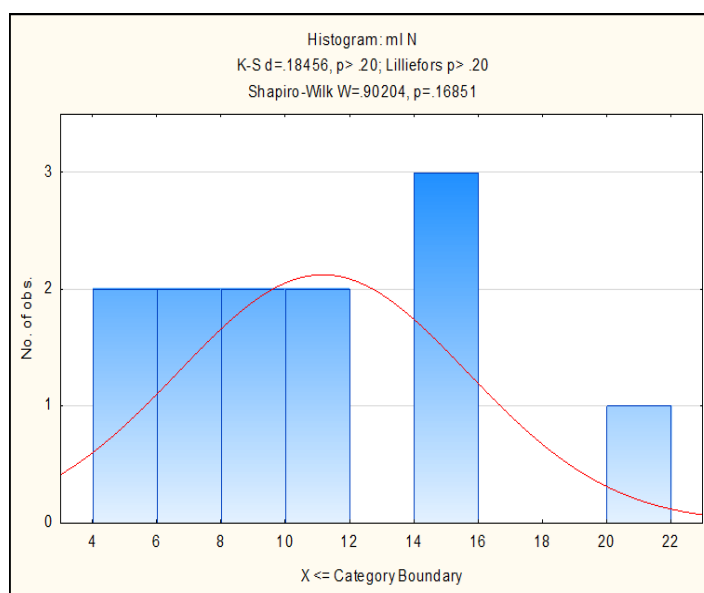


Рис. 31А. Гистограмма распределения уровня mI в норме по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении не отвергается.

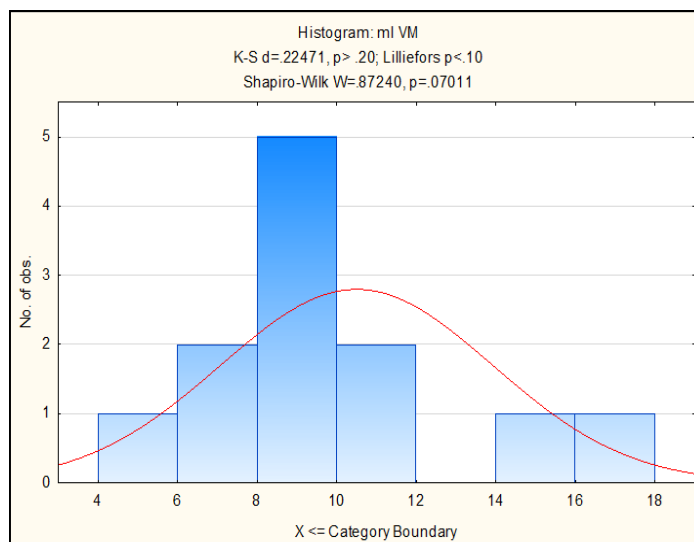


Рис. 31Б. Гистограмма распределения значений уровня mI при VM по критерию Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, W-теста Шапиро-Уилка (не нормальное распределение).

При выбранном уровне значимости ($p < 0,05$) по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тесту Шапиро-Уилка гипотеза о нормальном распределении отвергается.

Поскольку было выявлено не нормальное распределение у одной из исследуемых выборок, для оценки достоверности отличий значений уровня mI в норме и при патологии использовали U-критерий Манна-Уитни (табл. 41).

Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction) (Spreadsheet2)										
By variable Diagnosis										
Marked tests are significant at p < .05000										
variable	Rank Sum normal	Rank Sum vm	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value	Valid N normal	Valid N vm	2*1sided exact p
mI	151.0000	149.0000	71.00000	0.028868	0.976970	0.029141	0.976752	12	12	0.977402

Таблица 41. U-критерий Манна-Уитни для оценки достоверности различий значений уровня mI в норме и при VM.

Согласно U-критерию Манна-Уитни, достоверных различий между значениями уровня mI в норме и при патологии не выявлено.

5.3. Количественный анализ уровней церебральных метаболитов с течением гестационного срока

Для каждого исследуемого метаболита головного мозга плода была определена зависимость значений уровней метаболитов от гестационного срока с помощью рангового теста Спирмена.

В результате статистического анализа было выявлено статистически значимое снижение уровня mI, отношения mI/Cr, Cho/Cr и увеличение отношений Naa/Cho и Cr/Cho с увеличением гестационного срока с 19-й по 37-ю недели ($p < 0,05$). Был выявлен линейный тренд к увеличению содержания Naa и Cr и к снижению содержания Cho и Naa/Cr с течением беременности.

При анализе зависимости значений уровня Naa от гестационного срока с помощью рангового теста Спирмена теснота связи выявлена не была (табл. 42).

		Spearman Rank Order Correlations (SpreadsheetSpectrs)	
		MD pairwise deleted	
		Marked correlations are significant at p < .05000	
Variable	GA	NAA	
GA	1.000000	0.212463	
NAA	0.212463	1.000000	

Табл. 42. Корреляционная зависимость между значениями уровня Naa и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 18, наблюдался линейный тренд к увеличению значений уровня Naa с увеличением гестационного срока ($p > 0,1$).

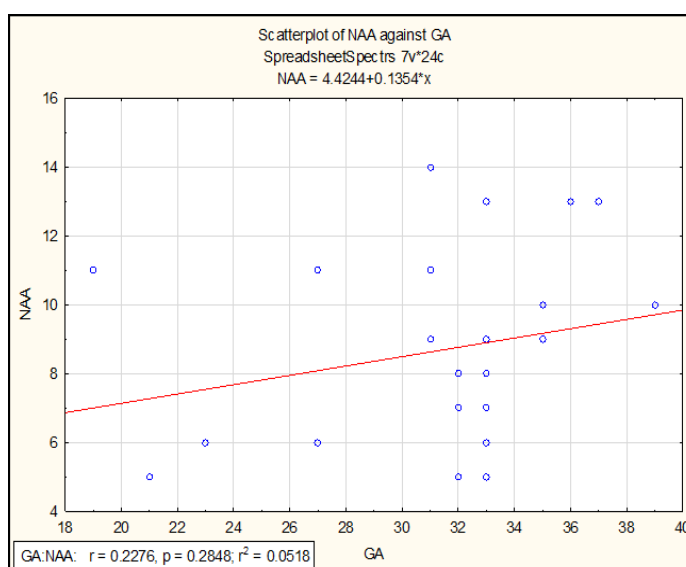


Диаграмма рассеяния 18. Корреляционная зависимость между значениями уровня Naa и увеличением гестационного срока (GA). По оси абсцисс отложены значения уровня Naa, по оси ординат – гестационный срок.

При анализе зависимости значений уровня Cr от гестационного срока с помощью рангового теста Спирмена теснота связи выявлена не была (табл. 43).

		Spearman Rank Order Correlations (SpreadsheetSpectrs)	
		MD pairwise deleted	
		Marked correlations are significant at p < .05000	
Variable	Cr	GA	
Cr	1.000000	0.170151	
GA	0.170151	1.000000	

Табл. 43. Корреляционная зависимость между значениями уровня Cr и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 19, наблюдался линейный тренд к увеличению значений уровня Cr с увеличением гестационного срока ($p > 0,1$).

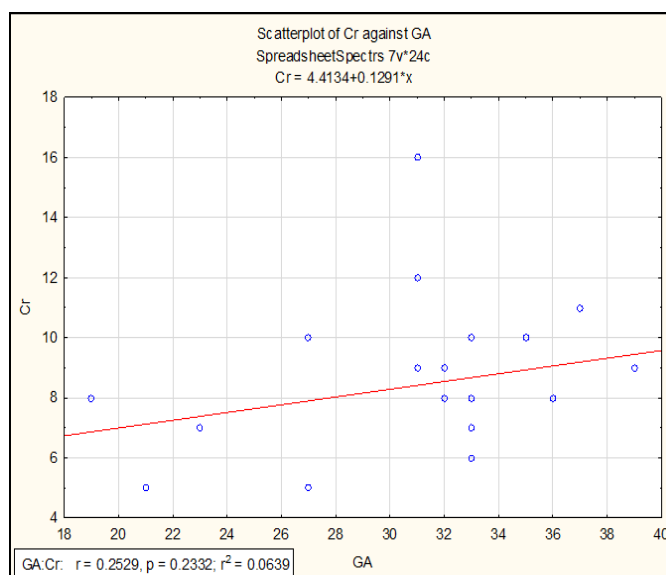


Диаграмма рассеяния 19. Корреляционная зависимость между значениями уровня Cr и увеличением гестационного срока (GA). По оси абсцисс отложены значения уровня Cr, по оси ординат – гестационный срок.

При анализе зависимости значений уровня Cho от гестационного срока с помощью рангового теста Спирмена теснота связи выявлена не была (табл. 44).

Spearman Rank Order Correlations (SpreadsheetSpectrs)	
MD pairwise deleted	
Marked correlations are significant at $p < .05000$	
Variable	
Cho	1.000000
GA	-0.372157
GA	-0.372157
Cho	1.000000

Табл. 44. Корреляционная зависимость между значениями уровня Cho и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 20, наблюдался линейный тренд к снижению значений уровня Cho с увеличением гестационного срока ($p > 0,1$).

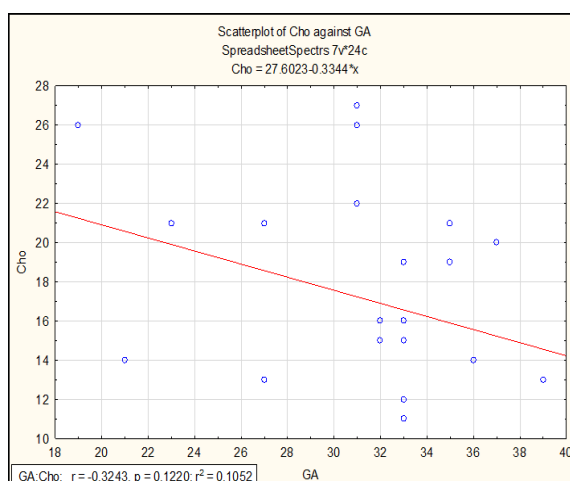


Диаграмма рассеяния 20. Корреляционная зависимость между значениями уровня Cho и увеличением гестационного срока (GA). По оси абсцисс отложены значения уровня Cho, по оси ординат – гестационный срок.

Была выявлена достоверная отрицательная корреляционная зависимость между значениями уровня mI и увеличением гестационного срока (табл. 45).

Spearman Rank Order Correlations (SpreadsheetSpectrs)			
MD pairwise deleted			
Marked correlations are significant at p < .05000			
Variable	mI	GA	
mI	1.000000	-0.451071	
GA	-0.451071	1.000000	

Табл. 45. Корреляционная зависимость между значениями уровня mI и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 21, с течением гестационного срока значения уровня mI достоверно снижались ($p < 0,05$).

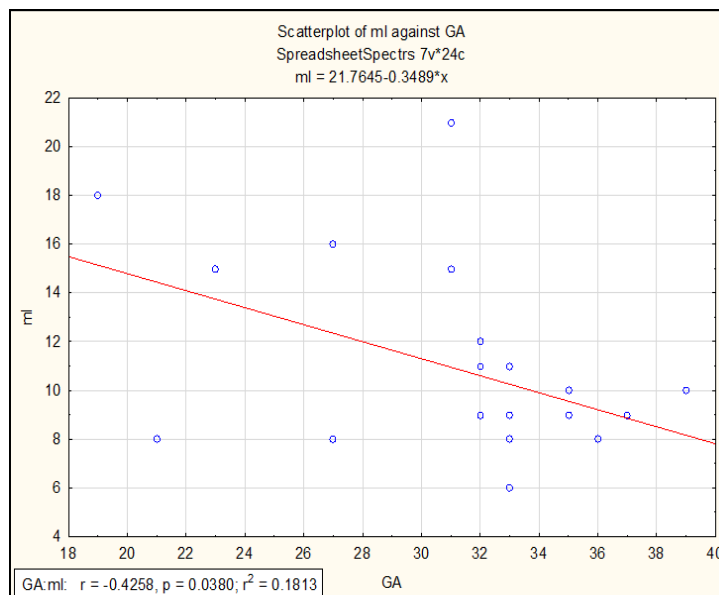


Диаграмма рассеяния 21. Корреляционная зависимость между значениями уровня mI и увеличением гестационного срока (GA). По оси абсцисс отложены значения уровня mI, по оси ординат – гестационный срок.

Таким образом, с течением беременности было выявлено достоверное снижение значений уровня mI ($p < 0,05$), наблюдался линейный тренд к снижению значений уровня Cho и к увеличению значений уровней Naa, Cr ($p > 0,1$).

5.4. Анализ соотношений уровней церебральных метаболитов с течением беременности

При анализе зависимости отношения Naa/Cr от гестационного срока с помощью рангового теста Спирмена теснота связи выявлена не была (табл. 46).

Spearman Rank Order Correlations (SpreadsheetSpectrs)	
MD pairwise deleted	
Marked correlations are significant at p < .05000	
Variable	
NAA/Cr	1.000000
GA	-0.040256

Табл. 46. Корреляционная зависимость между значениями отношения Naa/Cr и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 22, наблюдался линейный тренд снижения значений отношения Naa/Cr с увеличением гестационного срока ($p > 0,1$).

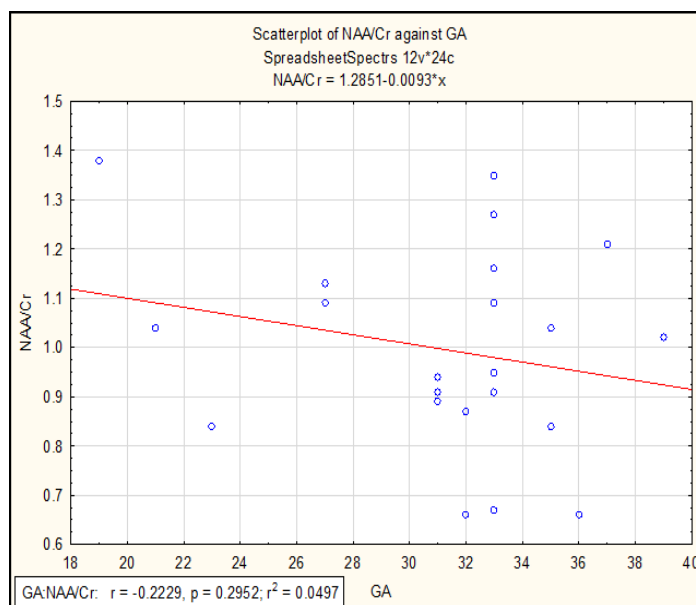


Диаграмма рассеяния 22. Корреляционная зависимость между значениями отношения Naa/Cr и увеличением гестационного срока (GA). По оси абсцисс отложены значения отношений метаболитов, по оси ординат – гестационный срок.

Была выявлена достоверная положительная корреляционная зависимость между значениями отношений Cr/Cho и увеличением гестационного срока (табл. 47).

Spearman Rank Order Correlations (SpreadsheetSpectrs)	
MD pairwise deleted	
Marked correlations are significant at p <.05000	
Variable	Cr/Cho
Cr/Cho	1.000000
GA	0.582715

Табл. 47. Корреляционная зависимость между значениями отношений Cr/Cho и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 23, с течением гестационного срока значения отношений Cr/Cho значительно увеличивались (p<0,01).

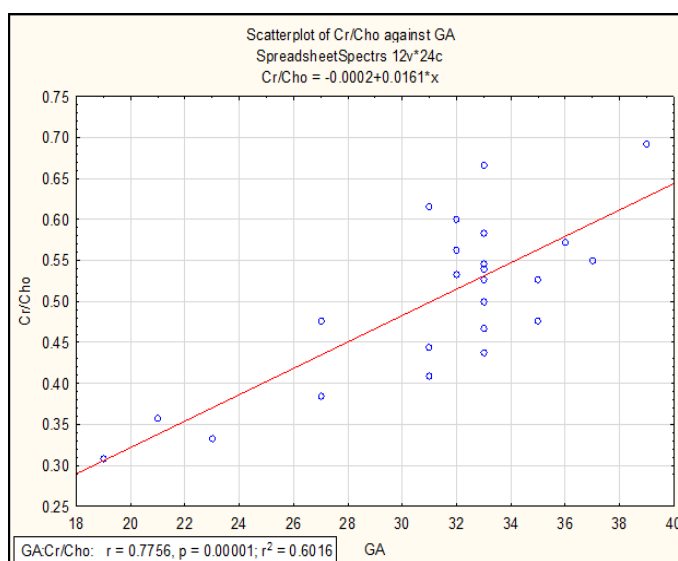


Диаграмма рассеяния 23. Корреляционная зависимость между значениями отношений Cr/Cho и увеличением гестационного срока (GA). По оси абсцисс отложены значения отношений метаболитов, по оси ординат – гестационный срок.

Была выявлена достоверная положительная корреляционная зависимость между значениями отношений Naa/Cho и увеличением гестационного срока (табл. 48).

Spearman Rank Order Correlations (SpreadsheetSpectrs)	
MD pairwise deleted	
Marked correlations are significant at p <.05000	
Variable	NAA/Cho
NAA/Cho	1.000000
GA	0.527534

Табл. 48. Корреляционная зависимость между значениями отношений *Naa/Cho* и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 24, с течением гестационного срока значения отношений *Naa/Cho* значительно увеличивались ($p < 0,01$).

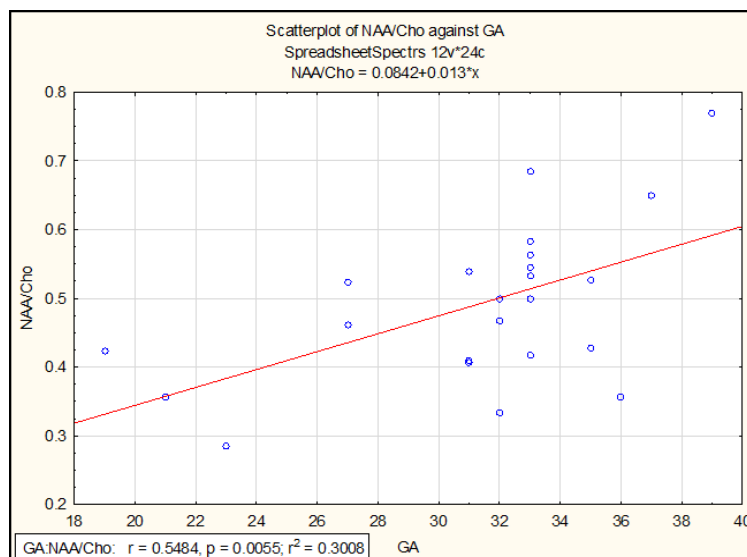


Диаграмма рассеяния 24. Корреляционная зависимость между значениями отношений *Naa/Cho* и увеличением гестационного срока (GA). По оси абсцисс отложены значения отношений метаболитов, по оси ординат – гестационный срок.

Была выявлена достоверная отрицательная корреляционная зависимость между значениями отношений *Cho/Cr* и увеличением гестационного срока (табл. 49).

Spearman Rank Order Correlations (SpreadsheetSpectrs)		
MD pairwise deleted		
Marked correlations are significant at p < .05000		
Variable	Cho/Cr	GA
Cho/Cr	1.000000	-0.652552
GA	-0.652552	1.000000

Табл. 49. Корреляционная зависимость между значениями отношений *Cho/Cr* и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 25, с течением гестационного срока значения отношений *Cho/Cr* значительно снижались ($p < 0,01$).

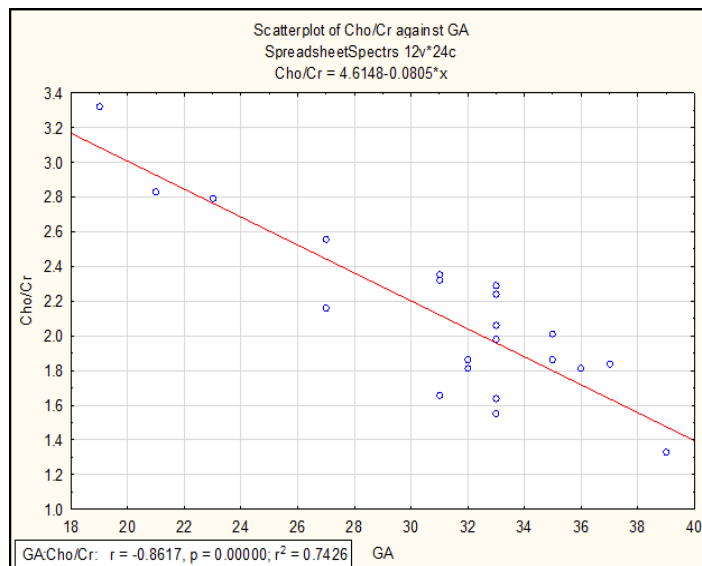


Диаграмма рассеяния 25. Корреляционная зависимость между значениями отношений Cho/Cr и увеличением гестационного срока (GA). По оси абсцисс отложены значения отношений метаболитов, по оси ординат – гестационный срок.

При анализе зависимости отношения mI/Cr от гестационного срока с помощью рангового теста Спирмена была выявлена отрицательная корреляционная зависимость (табл. 50).

Spearman Rank Order Correlations (SpreadsheetSpectrs)		
MD pairwise deleted		
Marked correlations are significant at p <.05000		
Variable	mI/Cr	GA
mI/Cr	1.000000	-0.768089
GA	-0.768089	1.000000

Табл. 50. Корреляционная зависимость между значениями отношения mI/Cr и увеличением гестационного срока.

Как видно из диаграммы рассеяния 26, с увеличением гестационного срока отношение mI/Cr значимо снижалось ($p < 0,01$).

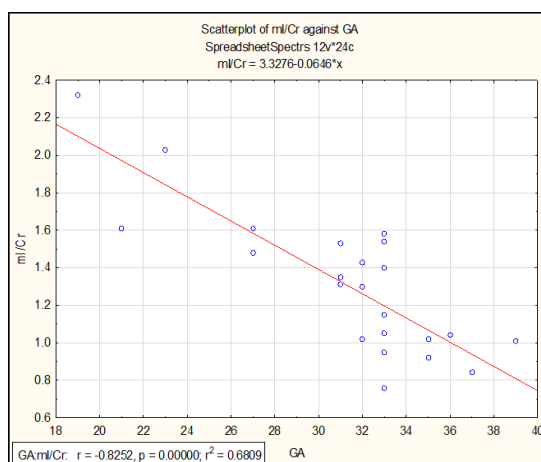


Диаграмма рассеяния 26. Корреляционная зависимость между значениями отношения mI/Cr и увеличением гестационного срока (GA). По оси абсцисс отложены значения отношений метаболитов, по оси ординат – гестационный срок.

Таким образом, с течением беременности было выявлено статистически значимое снижение уровня mI, отношения mI/Cr, Cho/Cr и увеличение отношений Naa/Cho и Cr/Cho с увеличением гестационного срока с 19-й по 37-ю недели ($p < 0,01$). Был выявлен линейный тренд к увеличению содержания Naa и Cr и к снижению содержания Cho и Naa/Cr с течением беременности.

Глава 6. Обсуждение комплементарного применения функциональных методик МРТ при пренатальном обследовании головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии

В пренатальном периоде вследствие сложной молекулярной и клеточной пролиферации, нейрональной миграции, формирования сети нервных волокон и процесса миелинизации изменяется микроструктурная организация головного мозга [Трофимова Т.Н., 2018; Коростышевская А.М., 2015, Петренко В.М., 2009; Volpe J. J., 2008; Студеникина, Т. М., 2007]. Сбой в этой точно запрограммированной последовательности нередко приводит к драматическим морфологическим и структурным нарушениям [Song L., 2017]. ДТ МРТ отображает процессы миелинизации белого вещества головного мозга плода и информативна в выявлении его патологии [Mitter C., 2015]. Возможность контроля процесса миелинизации белого вещества имеет решающее значение для понимания особенностей развития и диагностики заболеваний [Song L., 2017, Коростышевская А.М., 2015]. Известно, что нарушения нормальных процессов миграции, миелинизации и синаптогенеза у недоношенных детей приводят к когнитивным, моторным и поведенческим дисфункциям [Knight M., 2018]. Поэтому ранняя диагностика имеет большое значение для предотвращения необратимых изменений тканей головного мозга.

В настоящее время пренатальная ДТ МРТ представляет собой уникальную неинвазивную методику, с помощью которой возможно изучить белое вещество головного мозга в норме и при патологических изменениях [Cai Q., 2010].

Изменения показателей ДТ МРТ на разных стадиях развития плода могут отражать созревание и повреждение белого вещества. Исследования по изучению пренатальной миелинизации головного мозга с помощью ДТ МРТ среди российских авторов отсутствуют.

¹H-МРС головного мозга представляет собой информативный, неинвазивный метод диагностики, выполняемый комплементарно к структурной МРТ и предоставляющий уникальную информацию о

церебральном метаболизме. На сегодняшний день исследования ^1H -МРС головного мозга плода малочисленны, результаты противоречивы и не систематизированы [Evangelou I.E., 2016]. За рубежом диагностические возможности пренатальной ^1H -МРС изучались ограниченным количеством исследователей, в основном, на здоровых плодах [Sanz-Cortes M., 2015; Sanz-Cortes M., 2014; Vapat R., 2014; Azpurua H., 2008; Cetin I., 2011; Berger-Kulemann V., 2013; Story L., 2011]. Количество исследований ^1H -МРС плода невелико, исходы беременности прослежены ограниченно или не прослежены вовсе [Biegon A., 2014]. Публикации российских авторов по данной теме в доступной литературе отсутствуют.

Метаболические изменения головного мозга предшествуют структурным, поэтому метод может быть полезен в раннем выявлении патологии еще на субклиническом уровне [Коростышевская А.М., 2007; Sinson G., 2001].

Одной из самых частых диагностических «находок» при пренатальном УЗ-скрининге головного мозга является наличие ВМ, при чем отношение к этому факту неоднозначное. По данным P.L. Hilpert и соавт., ВМ является показанием для проведения МРТ плода у 326 из 1100 исследований [Hilpert P.L., 1995]. По результатам настоящего исследования наличие умеренной ВМ головного мозга плода по данным УЗИ было подтверждено с помощью структурной МРТ в 52% случаев. По данным зарубежных исследований, частота УЗ-диагностики аномалий развития до родов составляет около 45%, в России этот показатель выше — 55% [Чувашова О.Ю., 2014, Юдина Е.В., 2002]. Таким образом, диагностическая точность УЗИ в выявлении ВМ по результатам нашей работы совпадает с общероссийским показателем скрининга аномалий ЦНС. Ранняя диагностика патологии ЦНС плода с помощью МРТ, в том числе и комплементарных МР-методик, способствует правильному выбору тактики ведения беременности и корректной стратегии лечения ребенка.

По данным Society for Maternal-Fetal Medicine (2018) ВМ является актуальной проблемой в акушерской и педиатрической практике. Согласно рекомендациям, при выявлении расширения боковых желудочков ≥ 10 мм

необходимо провести тщательную оценку, включающую детальную сонографическую картину анатомии плода, амниоцентез для кариотипного и хромосомного анализа, а также обследование плода на предмет инфицирования ЦМВ и токсоплазмозом. В таких случаях рекомендуется не только проведение последующего УЗИ для оценки прогрессирования дилатации желудочков, но и экспертный скрининг аномалии центральной нервной системы с помощью УЗИ или МРТ. В условиях изолированной умеренной ВМ (10-12 мм) вероятность выживания при нормальном нервном развитии составляет >90%. При ВМ от 13-15 мм вероятность нормального развития нервной системы составляет 75-93%. [Fox N., 2018].

Несмотря на актуальность данной проблемы на сегодняшний день в доступной литературе не встречается исследовательских работ по оценке созревания головного мозга с помощью ДВ МРТ, ДТ МРТ и ¹H-MPC у плодов с вентрикуломегалией. В нашей работе впервые было продемонстрировано отсутствие статистически значимых отличий значений ИКД, КФА в норме и при умеренной ВМ в исследованных зонах головного мозга, а также различий в метаболическом составе мозга.

Одной из задач настоящего исследования являлась оценка временно-пространственных изменений количественных диффузионных показателей с течением беременности. При анализе результатов пренатальной ДВ МРТ были установлены значимые изменения ИКД в норме и при умеренной ВМ с 23-й по 39-ю недели гестации. Снижение диффузионных свойств различных отделов головного мозга с сохранением распределения ИКД в каудально-краниальном направлении отражает закономерности структурного созревания головного мозга плода и может служить количественной оценкой степени церебральной зрелости. Снижение диффузионных свойств мозгового вещества, количественно проявляющегося в изменении ИКД, происходит, вероятно, вследствие повышения количества холестерина, гликолипидов и снижения объема воды из-за образования миелина олигодендроцитами. Таким образом, наше исследование подтверждает гипотезу Cartry C. (2010) и Sartor A. (2014) о

том, что параллельно с морфологическим и функциональным созреванием нормального мозгового вещества происходит прогрессивное снижение диффузии молекул воды [Cartry C., 2010; Sartor A. 2014].

Полученные результаты динамики значений ИКД с течением гестационного срока согласуются с данными большинства других исследователей, использовавших ДВ МРТ для оценки процессов созревания мозгового вещества у плодов, недоношенных и здоровых детей [Коростышевская А.М., 2015]. В данных работах были проанализированы количественные изменения диффузионных свойств, однако зональные различия были изучены недостаточно. Единственным российским исследователем данной темы является А.М. Коростышевская и соавт. (2015, 2018) [Коростышевская А.М., 2015, 2018]. Согласно данным авторов, процесс миелинизации протекает от центра к периферии, в каудально-краниальном направлении. В научной работе измеряли абсолютное значение ИКД на ИКД-картах и его стандартное отклонение в Варолиевом мосте, симметричных участках гемисфер мозжечка, таламусах и белом веществе полушарий головного мозга. Было выявлено статистически значимое снижение ИКД во всех исследованных церебральных областях. При этом, значения ИКД были выше в белом веществе полушарий мозга, чем в таламусах, гемисферах мозжечка и Варолиевом мосте. Однако, исследуемая выборка немногочисленна, включала 17 плодов, срок гестации варьировал с 20-й по 35-ю недели [Коростышевская А.М., 2015]. В нашей работе исследуемая группа составляет 39 плодов, гестационный период варьирует с 23-й по 39-ю недели беременности. Продемонстрированные значения ИКД в белом веществе обеих лобных долей выше аналогичных измерений в стволовых и подкорковых структурах, что подтверждает каудально-краниальную направленность процесса миелинизации.

При анализе степени зрелости конкретных областей головного мозга следует учитывать полученные данные по зональным различиям. Так, с течением беременности было выявлено значимое снижение значений ИКД в

проекции Варолиевого моста, колена мозолистого тела, левой гемисферы мозжечка ($p < 0,01$), достоверное снижение значений ИКД в проекции правого таламуса и правой гемисферы мозжечка ($p < 0,05$).

Также с увеличением гестационного срока была выявлена тенденция к постепенному снижению значений ИКД в проекции валика мозолистого тела ($p < 0,1$). Прослеживался линейный тренд к снижению значений ИКД в проекции белого вещества головного мозга лобных долей и левого таламуса ($p > 0,1$). Более вероятно, это связано с тем, что распределение значений ИКД в данных выборках было неравномерно с течением гестационного срока (пик измерений приходился на 32-34 недели беременности).

Минимальные значения ИКД с течением беременности наблюдались в Варолиевом мосте, максимальные – в белом веществе лобных долей. Медиана промежуточных значений ИКД в изученных ROI выстраивалась по возрастающей: Варолиев мост < таламус < валик мозолистого тела < колена мозолистого тела < мозжечок < белое вещество лобных долей. Это объясняется тем обстоятельством, что формирование каждого отдела головного мозга имеет свои последовательные и четко организованные особенности, включающие процесс миелинизации и созревание сложной, уникальной нейронной мозговой сети. Высокая клеточная организация и высокие значения клеточно-мембранного индекса, меньшее содержание интерстициальной воды в веществе филогенетически более древних стволовых и подкорковых структур (Варолиевом мосте, мозжечке, таламусах) объясняет прогрессивное снижение диффузионных свойств мозговой ткани. Эта теория находит свое подтверждение в гистологических исследовательских работах по изучению формирования головного мозга плода [Cartry S., 2010].

Ряд исследователей предполагает, что показатели ИКД демонстрируют инициацию миелинизации раньше, чем стандартные T1- и T2-ВИ [Schneider J. F., 2013; Zanin. E., 2011; Prayer D., 2003; Righini A., 2003]. По их мнению, для полноценного анализа созревания головного мозга плода необходимо получить информацию о значениях ИКД, КФА, а в качестве метода проверки необходимо

построение 3D-трактографии. Данные, полученные в нашем исследовании, подтверждают эту точку зрения.

Одним из нерешенных вопросов при проведении диффузионно-взвешенной МРТ является выбор значения b-фактора, единого стандарта для пренатальных ДВ-исследований на сегодняшний день не существует. Так, Jiang et al. (2009) использовал b-фактор = 500 с/мм², Righini et al. (2010) и Kim et al. (2008) = 600 с/мм², Bui et al. (2006) и Kasprian et al. (2008) = 700 с/мм² и Baldoli et al. (2002) = 1000 с/мм² [Righini A., 2003; Bui T., 2006; Kasprian G., 2008; Jiang S., 2007; Baldoli C., 2002; Kim D., 2008]. Вместе с тем, диффузионный фактор «b» непосредственно указывает на чувствительность последовательности к диффузии. В-фактор измеряет степень диффузионного взвешивания, он пропорционален амплитуде диффузного градиента (G), длительности диффузных градиентов (δ) и интервалу между парными диффузными градиентами (Δ) и рассчитывается по формуле: $\beta = \gamma^2 \times G^2 \times \delta^2 \times (\Delta - \delta/3)$. Таким образом, большее значение b-фактора достигается за счет увеличения амплитуды градиента и длительности, а также за счет расширения интервала между парными импульсами градиента. При малых значениях b (50–100 с/мм²) молекулы воды с высокой скоростью движения теряют сигнал, так как не успевают восстановить свои начальные характеристики. Следовательно, для того, чтобы появилась чувствительность к медленно движущимся молекулам воды при малых расстояниях диффузии b-фактор должен варьировать в более высоких значениях (напр., 500 с/мм²) [Кнее Т.С., 2009]. Высокие значения b-фактора прямо пропорциональны времени сбора данных. Поскольку минимальное значение, при котором b-фактор чувствителен к медленно движущимся молекулам воды составляет 500 с/мм², его применение в пренатальных исследованиях, где время сбора данных крайне ограничено, представляется логичным. В нашем исследовании воспроизводимость получаемых данных при использовании b-фактора = 500 с/мм² составила от 92 до 100%, из чего следует вывод, что качество полученных данных достаточно

высоко и b-фактор = 500 с/мм² может быть рекомендован к использованию для проведения пренатальной методики ДВ МРТ.

Поскольку в нашей работе ИКД удалось успешно измерить в большинстве ROI, мы утверждаем, что с помощью ДВ МРТ может быть исследован головной мозг плода с 23-й по 39-ю недели гестации, однако техническая реализация пренатальной ДВ МРТ в ряде случаев затруднена в связи с наличием двигательных артефактов, поэтому предпочтительно проведение исследования на более поздних сроках беременности и в головном предлежании плода, снижающем риск возникновения двигательных артефактов.

По аналогии с исследованием Arthurs O. J. и соавт. (2017), проанализировавших наличие различий значений ИКД у плодов без патологических изменений головного мозга и у плодов с ЗВУР, результаты нашей работы могут быть полезны в дальнейших диагностических и терапевтических подходах, определении тактики ведения ребенка с умеренной вентрикуломегалией. Перспектива изучения потенциального порогового значения ИКД у плодов с вентрикуломегалией III ст. связана с дальнейшими исследованиями. Для определения прогностической ценности ДВ МРТ у плодов с ВМ необходимы проспективные исследования с постнатальной визуализацией и долгосрочной стандартизированной нейропсихологической оценкой детей вплоть до школьного возраста, когда могут проявиться когнитивные и психоэмоциональные поведенческие расстройства.

В результате нашего исследования при проведении ДТ МРТ головного мозга плода были получены и проанализированы значения КФА с течением беременности. Было 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 ($p < 0,05$). Кроме того, был выявлен линейный тренд к повышению значений КФА в проекции ВМТ и

снижению значений КФА в проекции белого вещества левой лобной доли ($p > 0,1$).

Снижение анизотропии объясняется обильным ростом дендритов между нейронами коры, нарушающих когерентность миелоархитектоники аксонов [Китаев С.В., 2012].

Согласно нашим данным первоначально, на 20-й неделе гестации, инициируется миелинизация кортикоспинальных трактов и колена мозолистого тела. Минимальное значение КФА с течением гестационного срока наблюдалось в белом веществе правой лобной доли, максимальное – в валике мозолистого тела. 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.

Таким образом, валик мозолистого тела представляет собой наиболее организованную структуру, демонстрирующую повышенное значение КФА в сравнении коленом мозолистого тела, кортикоспинальными трактами и белым веществом головного мозга. Мы предполагаем, что связь повышенного значения КФА в валики мозолистого тела ассоциирована с высокой клеточной концентрацией проводящих путей. Наши данные не совпадают с исследованием G. Kasprian и соавт. (2008), определивших кортикоспинальные тракты как наиболее анизотропную структуру [Kasprian G., 2008].

Напротив, полученные данные свидетельствуют, что белое вещество левой лобной доли плода - наименее организованная структура со значительно более низким КФА при сравнении с КСТ, ВМТ и КМТ.

В нашем исследовании не было обнаружено наличия статистически значимой асимметрии созревания белого вещества головного мозга, проявлявшейся в различных билатеральных значениях КФА. Таким образом, нами не была подтверждена теория G. Kasprian et al. (2008), о том, что тенденция к более высоким значениям КФА белого вещества правой гемисферы отражает большую степень ее структурной организации.

В настоящее время тактика ведения обнаруженной при исследовании плода ВМ представляет собой актуальный вопрос акушерской и, в дальнейшем, педиатрической практики. В результате выполненной работы было показано отсутствие достоверно значимых отличий КФА в норме и при умеренной ВМ в исследованных симметричных зонах головного мозга (в проекции белого вещества и КСТ), а также несимметричных зонах (валике и колене мозолистого тела).

До сегодняшнего дня не существует единого мнения о том, есть ли связь между сроком гестации и возможностью пренатальной визуализации проводящих путей головного мозга, а значит, и более ранней диагностикой возможной патологии. Связь между сроком гестации и частотой визуализации трактов изучалась в исследовании А. Јакаб и соавт., однако, в 80% случаев изучали патологически измененный головной мозг, а, следовательно, сопоставлять полученные данные с исследованием нормального мозга некорректно. Результаты нашего исследования согласуются с выводами А. Јакаб и соавт., по данным которого к 20-й неделе гестации определяются все комиссуральные и проекционные проводящие пути за исключением трактов ствола головного мозга. В нашем исследовании, к 20-й неделе гестации визуализировались тракты КМТ, ВМТ, КСТ с обеих сторон. Однако, результаты нашего исследования расходятся с предположением А. Јакаб и соавт. о том, что связи между сроком гестации плода и визуализацией основных проводящих путей не существует [Јакаб А., 2017]. Согласно полученным данным, с 20-й по 39-ю недели гестации увеличивается количество и объем проводящих путей, повышается их дифференцировка. Это было отражено не только в визуальной интерпретации 3D-трактограмм, но и в статистически значимых изменениях значений КФА с течением беременности: значения КФА повышаются в проекции обоих кортикоспинальных трактов, колена мозолистого тела, снижаются в проекции белого вещества правой лобной доли (диаг. рассеяния 12-15).

Наше исследование не согласуется с данными Song L. и соавт. о том, что с 20-й по 35-ю недели беременности эти процессы происходят более выражено, чем на 35-40 неделях [Song L., 2017].

Наше исследование подтвердило возможность получения качественных трактограмм при проведении пренатальной ДТ МРТ у плодов с нормой и вентрикуломегалией в 3/4 случаев.

Доступные в литературе данные по оценке частоты успешной визуализации трактов головного мозга плода других исследователей за 2006 – 2018 гг. представлены в таблице 51.

Табл. 51.

Сводные данные различных исследователей по оценке визуализации трактов головного мозга плода с 2006г. по 2018г.

Научные группы	Количество плодов	Количество плодов с визуализируемыми трактами головного мозга	Процент плодов с визуализируемыми трактами головного мозга (%)	Год
T. Bui et al.	24	12	50	2006
G. Kasprian et al.	40	16	40	2008
E. Zanin et al.	61	17	28	2011
C. Mitter et al.	120	24	20	2014
A. Jakab et al.	30	22	75	2017

Анализируя доступные в литературе данные о воспроизводимости трактов головного мозга плода за 2006 – 2018гг. (табл. 51), можно сделать вывод о том, что процент частоты качественной пренатальной визуализации проводящих путей на 2019г. увеличивается, что, более вероятно, связано с

улучшением технической оснащенности и программного обеспечения МР-аппаратов.

По данным ряда авторов, для полноценного анализа созревания головного мозга плода значений ИКД и КФА недостаточно, необходимо также построение трактографических карт [Zanin. E., 2011; Schneider J. F., 2013; Prayer D., 2003; Righini A., 2010]. Действительно, в ряде случаев дополнительное построение 3D-трактограмм позволяет визуально оценить ход проводящих путей, оценить степень их развития и возможные патологические изменения.

При проведении отбора исследуемой группы было установлено, что метод ДТ МРТ информативен не только в оценке миелинизации белого вещества, но и в диагностике патологии развития головного мозга плода, в частности агенезии мозолистого тела (рис. 37).

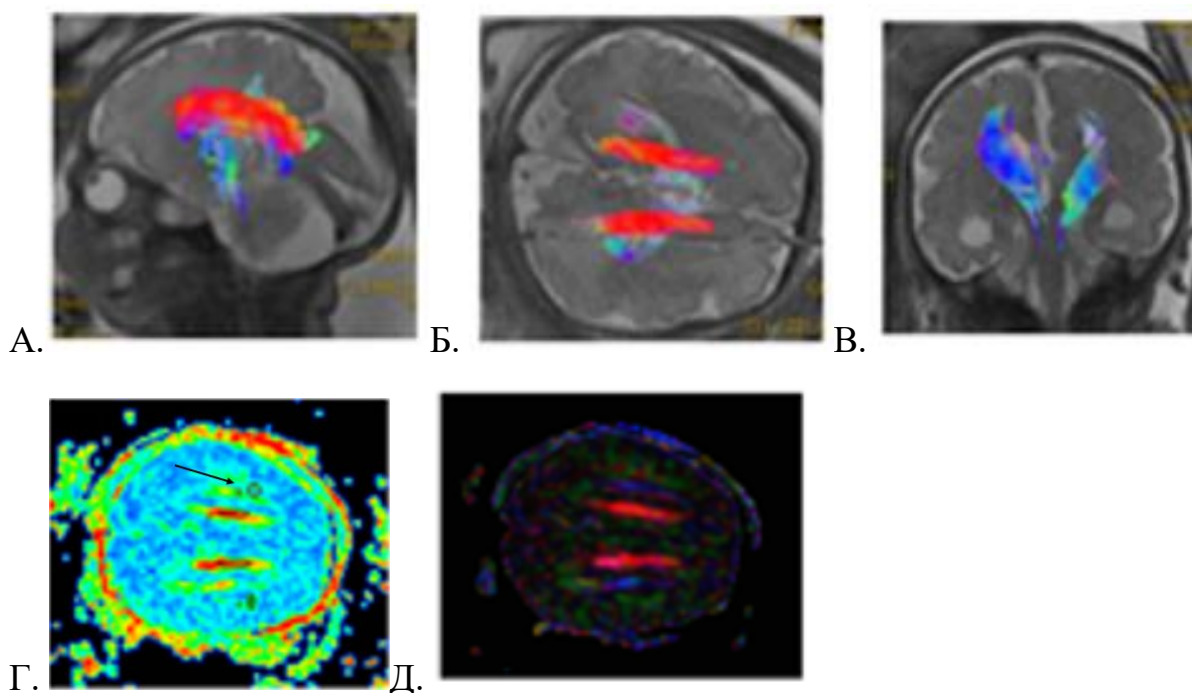


Рис. 37. Трактографическое отображение пучков Пробста в виде продольно ориентированных структур у плода с агенезией мозолистого тела на 23-й неделе гестационного срока. А – пучки Пробста (красный цвет) и кортикоспинальные тракты (сине-зеленый цвет), сагиттальная проекция. Б – продольно ориентированные 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 не только глубже изучить нормальное созревание головного мозга и оценить образование проводящих волокон, но и информативно в диагностике сложных мальформаций головного мозга, позволяет подтвердить и характеризовать эктопичное расположение формирующихся пучков Пробста.

На сегодняшний день количество исследований о возможности получения качественных спектрограмм на МР-аппаратах с различной индукцией магнитного поля единичны. В нашем исследовании 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 имеет ряд существенных трудностей. Чем меньше плод – тем выше вероятность возникновения двигательных артефактов. Также на количество двигательных артефактов влияет предлежание плода. Предпочтительно головное предлежание, поскольку «фиксированная» головка плода в малом тазу беременной снижает количество артефактов от движения. В случае, если у исследуемого плода удавалось получить значения уровней всех четырех исследуемых метаболитов – частота получения значений уровней метаболитов считалась высокой. В случае если удавалось получить значения уровней 3-х или 2-х метаболитов – средней, а в случае если удавалось получить значения лишь одного или менее метаболитов – низкой.

По результатам анализа высокая частота получения значений уровней метаболитов уровней была выявлена в 40% случаев, средняя - 45%, низкая – в 15% (гист. 3).

Существует единственное аналогичное исследование V. Berger-Kulemann и соавт. (2012), проанализировавших частоту возникновения артефактов при выполнении пренатальной ^1H -МРС, проведенной с материнской седацией и без. Однако в исследовании V. Berger-Kulemann и соавт. (2012) работу проводили на аппарате с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Авторы пришли к

выводу, что в 2/3 случаев возможно получение качественных спектрограмм без использования седативных препаратов независимо от времени ТЕ (35 мс или 144 мс), гестационного срока (с 19-й по 38-ю недели), предлежания плода и диагноза [Berger-Kulemann V., 2013].

Данные ^1H -МРС о биохимическом созревании головного мозга плода представляют особый интерес для неонатологов в плане диагностики патологических процессов и определения ранней тактики их лечения. Исследователи пренатальной ^1H -МРС пришли к выводу, что метод информативен и перспективен в диагностике задержки внутриутробного развития (ЗВУР), ишемической энцефалопатии, гипотрофии плода, врожденных нарушений метаболизма. Существуют исследования, посвященные роли протонной МР-спектроскопии в оценке биохимического состава головного мозга у нормальных плодов и плодов, малых к сроку (состояние, когда масса тела ниже, а длина тела выше 10-го перцентиля для гестационного возраста, при этом сонографическая картина головного мозга не имеет патологических изменений), с тяжелой формой ЗВУР, гипотрофии плода [Sanz-Cortes M., 2015]. Однако, не существует исследований ^1H -МРС в области поражений вентрикулярного комплекса головного мозга.

В нашей работе впервые было продемонстрировано отсутствие статистически значимых отличий показателей метаболитов между плодами с нормальным постнатальным развитием и плодами с умеренной вентрикуломегалией.

Все исследователи пренатальной ^1H -МРС едины во мнении, что метаболический состав головного мозга изменяется с течением беременности и это соответствует его созреванию. В остальном данные противоречивы [Sanz Cortes M., 2017; Evangelou I.E., 2015; Bartha A., 2007; Sanz-Cortes M., 2015; Story L., 2011; Berger-Kulemann V., 2013; Kok R.D., 2002; Girard N., 2006; Cetin I., 2011].

Так, некоторые исследователи считают, что концентрация NAA увеличивается с течением беременности и что его повышение инициируется на

3-м триместре беременности [Sanz Cortes M., 2017; Evangelou I.E., 2015; Bartha A., 2007; Berger-Kulemann V., 2013; Girard N., 2007]. Например, в ¹H-MPC-исследовании R. Kok и соавт. (2002), включившем 36 здоровых плодов, концентрация NAA на третьем триместре беременности возрастала, при этом за 11-недельный период внутриутробного наблюдения концентрация NAA увеличилась в два раза [Kok R.D., 2002]. Предполагается, что увеличение концентрации NAA связано с созреванием головного мозга – роста числа нейронов, аксонов и олигодендроцитов 2 типа, в которых содержится данный метаболит [Kok R.D., 2002]. Исследование R. Kok и соавт. (2002) подтверждает более раннее исследование R. Kreis и соавт. (2002), предположивших, что повышенный синтез NAA головного мозга плода инициируется к началу 3го триместра беременности [Kreis R., 2002]. Однако, существуют и другие данные – в исследовании Nadine Girard и соавт. (2006) рост концентрации NAA был обнаружен с уже с 22-й недели гестации (второй триместр беременности) [Girard N., 2007]. В обширном исследовании пренатальной спектроскопии, принадлежащем I.Evangelou и соавт. (2016) и включившим 129 беременных женщин, содержание NAA возрастает уже с 18-й недели гестации [Evangelou I.E., 2015]. Таким образом, единого мнения о том, когда инициируется повышение содержания Naa с течением гестационного срока не имеется. В результате нашего исследования было показано, что содержание Naa с течением беременности возрастает, а его инициация начинается с 20-й недели гестации.

Остается открытым вопрос о динамике концентрации Cr, также, как и о сроках его возможного пренатального выявления. Известно, что концентрация Cr в течение первых трех лет жизни ребенка достигает таковой у взрослого человека [Danielsen E.R., 1999]. В исследовании R. Kok и соавт. (2002) концентрация Cr на протяжении 11 недель наблюдения не изменялась [Kok R.D., 2002]. Это противоречит исследованию N. Girard и соавт. (2006), осуществленном с помощью седации матери - к 24-й неделе отчетливо выявлялся пик Cr, однако его повышение было невыраженным [Girard

N., 2007]. В то время как в исследовании I. Evangelou и соавт. (2016) повышение уровня Cr было значительным. В нашем исследовании Cr был обнаружен уже на 19-й неделе беременности, прослеживался линейный тренд к увеличению его содержания с течением гестации.

Также на сегодняшний день не ясна динамика концентрации Cho при проведении пренатальной спектроскопии. Концентрация Cho резко снижается в течение первых пяти лет жизни. R. Kok и соавт. (2002) выявили незначительное снижение концентрации Cho и значительное снижение отношения Cho/Cr на протяжении фетального периода [Kok R.D., 2002]. Nadine Girard и соавт. (2006) обнаружили снижение концентрации Cho с 22-й по 39-ю недели гестации [Girard N., 2007]. Однако, согласно исследованию I. Evangelou и соавт. (2016), концентрация Cho стабильна с 18-й по 40-ю недели беременности. Таким образом, литературные данные о динамике пренатального уровня Cr разноречивы и малочисленны. В нашем исследовании определялся линейный тренд к снижению содержания Cho с 19-й по 39-ю неделю беременности и статистически значимое снижение отношения Cho/Cr на протяжении данного фетального периода ($p < 0,01$). Результаты нашего исследования подтверждают данные R. Kok и соавт. (2002) и Nadine Girard и соавт. (2006) [Kok R.D., 2002; Girard N., 2007] и противоречат данным I. Evangelou и соавт. (2016).

До сегодняшнего дня неясным оставался вопрос об изменении концентрации mI с течением гестации. Существует всего два исследования на эту тему: Nadine Girard и соавт. (2006) обнаружили значительное снижение концентрации mI с 22-й по 39-ю недели гестации [Girard N., 2007]. В ^1H -MPC-исследовании R. Kok и соавт. (2002) концентрация mI с течением гестационного срока также снижалась, однако, незначительно. Таким образом, единое мнение о динамике mI с течением гестационного срока не существует. В результате нашего исследования было продемонстрировано статистически значимое снижение уровня mI с течением беременности ($p < 0,01$).

В нашей работе было проанализировано отношения метаболитов к Cr и к Cho, а именно отношения Naa/Cr, Cho/Cr, mI/Cr и Cr/Cho, Naa/Cho. При этом

было установлено статистически значимое увеличение отношений Cr/Cho и Naa/Cho ($p < 0,01$), что согласуется с исследованием I.Evangelou и соавт. (2016), а также статистически значимое снижение отношения Cho/Cr, что также согласуется с исследованием I.Evangelou и соавт. (2016), и снижение отношения mI/Cr ($p < 0,01$). Анализ отношения mI/Cr, выполненный в нашей работе был произведен впервые в литературе. Также нами был выявлен линейный тренд к снижению отношения Naa/Cr, что противоречит исследованию I.Evangelou и соавт. (2016). Возможно, данный факт связан с различным количеством плодов в выборках.

Таким образом, была проанализирована динамика пренатального биохимического состава головного мозга на примере изменений четырех метаболитов и их отношений к Cr и Cho. Данные изменения, скорее всего, обусловлены увеличением числа синапсов и дендритов, протекающими процессами миелинизации и церебрального созревания.

Резюмируя итоги работы, следует отметить, что методики диффузионно-взвешенной и диффузионно-тензорной МРТ информативны в оценке созревания головного мозга плода и характеризуются изменением количественных диффузионных показателей с течением беременности. Значения ИКД, КФА и состав церебральных метаболитов (Naa, Cho, Cr и mI) в норме и при умеренной ВМ в исследованных зонах головного мозга плода достоверно не отличаются ($p > 0,05$). Методика пренатальной ДТ МРТ информативна в выявлении агенезии мозолистого тела головного мозга. Методика пренатальной ^1H -МРС демонстрирует изменение состава церебральных метаболитов (Naa, Cho, Cr и mI) с 19-й по 39-ю недели гестации и это соответствует созреванию головного мозга. Мы предполагаем, что ^1H -МРС головного мозга плода может помочь в понимании изменений метаболизма, когда при структурном МРТ изменения отсутствуют или минимальны. Неинвазивные комплементарные МР-методики (ДВ-, ДТ МРТ и ^1H -МРС) перспективны в исследовании различных труднодиагностируемых в пренатальном периоде нарушений нормальных процессов миграции,

синаптогенеза и миелинизации, в понимании патогенеза болезней, приводящих в дальнейшем к когнитивным, моторным и поведенческим дисфункциям. Изучение патологического течения точно запрограммированной последовательности формирования головного мозга может дать представление не только о нейробиологических основах и возможных механизмах формирования когнитивных расстройств мозга, но и послужить ключом к предикции возможных поведенческих девиаций, превенции морфологических нарушений, нередко приводящих к драматическим последствиям.

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 колене 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 колене 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 mI/Cr), начиная с 19-й недели гестации: отношения Cho/Cr и mI/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 сокращений

¹H-MPC – одновоксельная протонная магнитно-резонансная томография

ACho - ацетилхолин

CST left – left corticospinal tract

CST right – right corticospinal tract

DTI – diffusion tensor imaging

DWI – diffusion weighted imaging

EPI – echo planar imaging

GCC – genu of corpus collosum

ISUOG - The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

PRESS – point resolved spectroscopy

PtdCho - фосфатидилхолин

ROI – region of interest

SCC – splenium of corpus collosum

TE – time echo

TR – time repetition

VOI – volume of interest

WM left – white matter of the left frontal lobe

WM right – white matter of the right frontal lobe

АМТ – агенезия мозолистого тела

ВИ – взвешенные изображения

ВК – внутренняя капсула

ВМ – вентрикуломегалия

ВМТ – валик мозолистого тела

ВПС – врожденный порок сердца

ГС – гестационный срок

ДВ МРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография

ДТ МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ЗЛ – зрительная лучистость

ИП – импульсная последовательность

КМТ – колено мозолистого тела

КСТ – кортикоспинальный тракт

МРТ – магнитно-резонансная томография

МХДА-двойня – монохориальная диамниотическая двойня

ОИ – область интереса

ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция

ЦНС – центральная нервная система

Список литературы

1. Arthurs, O.J. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the fetal brain in intrauterine growth restriction / O.J. Arthurs, A. Rega, F. Guimiot et al. // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Vol. 50. - №1. - P. 79-87.
2. Augustine, E.M. Can magnetic resonance spectroscopy predict neurodevelopmental outcome in very low birth weight preterm infants? / E.M. Augustine, D.M. Spielman, P.D. Barnes et al. // *J Perinatol*. – 2008. – Vol. 28. – P. 611–618.
3. Azpurua, H. Metabolic assessment of the brain using proton magnetic resonance spectroscopy in a growth-restricted human fetus: case report / H. Azpurua, A. Alvarado, F. Mayobre et al. // *Am J Perinatol*. – 2008. – Vol. 25. – P. 305-309.
4. Back, S.A. Arrested oligodendrocyte lineage progression during human cerebral white matter development: dissociation between the timing of progenitor differentiation and myelinogenesis / S. A. Back, N. L. Luo, N. S. Borenstein et al. // *J Neuropathol*. - 2002. - Vol. 61. - P.197–211.
5. Baldoli, C. Demonstration of acute ischemic lesions in the fetal brain by diffusion magnetic resonance imaging / C. Baldoli, A. Righini, C. Parazzini et al. // *Ann Neurol*. - 2002. - Vol.52. – P.243–246.
6. Bapat, R. Magnetic resonance spectroscopy at term equivalent age in extremely preterm infants: association with cognitive and language development / R. Bapat, P. Narayana, Y. Zhou et al. // *Pediatr Neurol*. - 2014. – Vol.51. – P.53-59.
7. Bartha, A.I. The normal neonatal brain: MR imaging, diffusion tensor imaging and 3D MR spectroscopy in healthy term neonates / A.I. Bartha, K.R. Yap, S.P. Miller et al. // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2007. - Vol. 28. P.1015-1021.
8. Beaulieu, C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review / C. Beaulieu // *NMR Biomed*. – 2002. – Vol.15. P. 435–

455.

9. Berger-Kulemann, V. MR spectroscopy of the fetal brain: is it possible without sedation? / V. Berger-Kulemann, Brugger P., D. Pugash et al. // *AJNR Am J Neuroradiol.* - 2013. - Vol. 34. - №2. – P. 424-31.
10. Biegon, A. Quantitative magnetic resonance imaging of the fetal brain in utero: Methods and applications / A. Biegon, C. Hoffmann // *World J Radiol.* - 2014. – Vol. 6. - №8. – P.523-529.
11. Boyle, B. Estimating Global Burden of Disease due to congenital anomaly: an analysis of European data / B. Boyle, M. Addor, L. Arriola et al. // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2018. – Vol. 103. - №1. - P. 22–28.
12. Bui, T. Microstructural development of human brain assessed in utero by diffusion tensor imaging / T. Bui, J. L. Daire, F. Chalard et al. // *Pediatr Radiol.* – 2006. - Vol.36. - P.1133–1140.
13. Cai, Q. Progresses in studies on magnetic resonance imaging of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / Q. Cai, X.D. Xue, J.H. Fu. et al. // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2010. - Vol. 48. - № 3. - P. 227–231.
14. Card, D. Brain metabolite concentrations are associated with illness severity scores and white matter abnormalities in very preterm infants / D. Card, R. Nossin-Manor, A. Moore et al. // *Pediatr Res.* – 2013. - Vol. 74. - P. 75-81.
15. Cartry, C. Diffusion-weighted MR imaging of the normal fetal brain: marker of fetal brain maturation / C. Cartry, V. Viallon, P. Hornoy et al. // *J. Radiol.* - 2010. - Vol. 91, № 5. - P. 561–566.
16. Cetin, I. Lactate detection in the brain of growth-restricted fetuses with magnetic resonance spectroscopy / I. Cetin, B. Barberis, V. Brusati et al. // *Am J Obstet Gynecol.* - 2011. – Vol. 205. - №4. – P.350.
17. Dubois, J. Asynchrony of the early maturation of white matter bundles in healthy infants: quantitative landmarks revealed noninvasively by diffusion tensor imaging / J. Dubois, G. Dehaene-Lambertz, M. Perrin et al. // *Hum Brain Mapp.* – 2008. – Vol. 29. - P.14–27.
18. Dubois, J. Microstructural correlates of infant functional development:

- example of the visual pathways / J. Dubois, G. Dehaene-Lambertz, C. Soares, et al. // J. Neurosci. – 2008. -Vol.28. - №8. – P. 1943–1948.
19. Egaña-Ugrinovic, G. Differences in cortical development assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction / G. Egaña-Ugrinovic, M. Sanz-Cortes, F. Figueras et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2013. - Vol 3. - P. 126.
20. Evangelou, I. E. Elucidating Metabolic Maturation in the Healthy Fetal Brain Using ¹H-MR Spectroscopy / I.E. Evangelou, A.J. du Plessis, G. Vezina et al. // AJNR Am J Neuroradiol. – 2016. – Vol.37. - №2. – P.360-366.
21. Food and drug administration. Criteria for significant risk investigations of magnetic resonance diagnostic devices - guidance for industry and food and drug administration Staff - 2014. Режим доступа: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm072686.htm>
22. Fox, N. S. Mild fetal ventriculomegaly: diagnosis, evaluation, and management / N.S. Fox, A. Monteagudo, J. Kuller et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 219. - №1. - P. 2-9.
23. Gadin, E. Volumetric MRI and MRS and early motor development of infants born preterm / E. Gadin, M. Lobo, D.A. Paul et al. // Pediatr Phys Ther. – 2012. - Vol. 24. - P. 38-44.
24. Gilmore, J.H. Early postnatal development of corpus callosum and corticospinal white matter assessed with quantitative tractography / J.H. Gilmore, W. Lin, I. Corouge et al. // AJNR Am J Neuroradiol. – 2007. – Vol. 28. – P. 1789–1795.
25. Girard, N. Assessment of normal fetal brain maturation in utero by proton magnetic resonance spectroscopy / N. Girard, Gouny S., A. Viola et al. // Magn Reson Med. – 2006. – Vol. 56. - №4. – P.768-75.
26. Grobner, T. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis / T. Grobner, F.C. Prischl // Kidney Int. — 2007. — V.73. — P. 260–264.
27. Hilpert, P.L. The atria of the fetal lateral ventricles: a sonographic study of

- normal atrial size and choro-ids plexus volume / P.L. Hilpert, B.E. Hall, A.B. Kurtz // *AJR*. - 1995. - V.164. - P. 731 - 734.
28. Huang, H. Anatomical characterization of human fetal brain development with diffusion tensor magnetic resonance imaging / H. Huang, R. Xue, J. Zhang et al. // *J Neurosci*. – 2009. – Vol. 29. – P. 263–273.
29. Huang, H. Gaining Insight of Fetal Brain Development with Diffusion MRI and Histology / H. Huang, L. Vasung // *Int J Dev Neurosci*. – 2014. – Vol. 32. - P. 11–22.
30. Huang, H. White and gray matter development in human fetal, newborn and pediatric brains / H. Huang, J. Zhang, S. Wakana et al. // *Neuroimage*. – 2006. – Vol. 33. - №1. P. 27–38
31. Jakab, A. In utero diffusion tensor imaging of the fetal brain: a reproducibility study / A. Jakab, T. O`Gorman, C. Kellenberger et al. // *Neuroimage Clin*. – 2017. – Vol.15. – P. 601–612.
32. Jiang, S. Diffusion tensor imaging (DTI) of the brain in moving subjects: application to in-utero fetal and ex-utero studies / S. Jiang, H. Xue, S. Counsell et al. // *Magn Reson Med*. – 2009. – Vol. 62. – P. 645–655.
33. Jiang, S. MRI of moving subjects using multislice snapshot images with volume reconstruction (SVR): application to fetal, neonatal, and adult brain studies / S. Jiang, H. Xue, A. Glover et al. // *IEEE Trans Med Imaging*. – 2007. – Vol. 26. – P. 967–980.
34. Kanal, E. Expert Panel on MR Safety. ACR guidance document on MR safe practices: 2013 / E. Kanal, A. Barkovich, C. Bell et al. // *J Magn Reson Imaging JMRI*. – 2013. – Vol. 37. - №3. – P. 501–30.
35. Kasprian, G. In utero tractography of fetal white matter development / G. Kasprian // *Neuroimage*. – 2008. Vol. 43 (2). – P. 213–24.
36. Kasprian, G. The prenatal origin of hemispheric asymmetry: an in utero neuroimaging study / G. Kasprian, G. Langs, P. Brugger et al. // *Cereb Cortex*. – 2011. – Vol. 21. - №5. - P. 1076–83.
37. Kim, D. Diffusion-weighted imaging of the fetal brain in vivo / D. Kim, D.

- Chung, B. Vigneron et al. // *Magn Reson Med.* - 2008. – Vol. 59. – P. 216–220.
38. Knight, M. Cerebral white matter maturation patterns in preterm infants: an MRI T2 relaxation anisotropy and diffusion tensor imaging study / M. Knight, A. Smith-Collins, S. Newell et al. // *J Neuroimaging.* – 2018. – Vol. 28. P. 86–94.
39. Kok, R. D. Maturation of the human fetal brain as observed by ¹H-MR spectroscopy / R.D. Kok, P.P. van den Berg, A.J. van den Bergh et al. // *Magn Reson Med.* – 2002. – Vol. 48(4). - P. 611-616.
40. Kostovic, I. Insights from in vitro fetal magnetic resonance imaging of cerebral development / I. Kostovic, L. Vasung // *Semin Perinatol.* – 2009. – Vol. 33 (4). - P. 220–233.
41. Kreis, R. Brain metabolite composition during early human brain development as measured by quantitative in vivo ¹H-magnetic resonance spectroscopy / R. Kreis, L. Hofman, B. Kuhlmann et al. // *Magn Reson Med.* - 2002. – Vol. 48. – P. 949–958.
42. Lanzoni, M. European Monitoring of Congenital Anomalies: JRC-EUROCAT Report on Statistical Monitoring of Congenital Anomalies (2007 - 2016) / M. Lanzoni, J. Morris, E. Garne et al. // European Commission Ispra. – 2019. - JRC116876.
43. Lebel, C. Brain microstructure is related to math ability in children with fetal alcohol spectrum disorder / C. Lebel, C. Rasmussen, K. Wyper et al. // *Alcohol Clin Exp Res.* - 2009. – Vol. 34. - P. 354–363.
44. Limperopoulos, C. Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy / C. Limperopoulos, W. Tworetzky, D. McElhinney et al. // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. - P. 26–33.
45. Mascalchi, M. Proton MR Spectroscopy of the Cerebellum and Pons in Patients with Degenerative Ataxia / M. Mascalchi, M. Cosottini, F. Lolli et al. // *Radiology.* - 2002. - Vol. 223. - P. 371.

46. Meoded, A. Prenatal MR Diffusion Tractography in a Fetus with Complete Corpus Callosum Agenesis / A. Meoded, A. Poretia, A. Tekes et al. // *Neuropediatrics*. – 2011. – Vol. 42. - P. 122–123.
47. Miller, S.P. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease / S.P. Miller, P.S. McQuillen et al. // *N Engl J Med*. - 2007. – Vol. 357 (19). – P. 1928-1938.
48. Mitter, C. Validation of in utero tractography of human fetal commissural and internal capsule fibers with histological structure tensor analysis / C. Mitter, A. Jakab, P. Brugger et al. // *Validation of in utero tractography of human fetal commissural and internal capsule fibers with histological structure tensor analysis // Front Neuroanat*. – 2015. – Vol. 9. - P. 164
49. Ouahba, J. Prenatal isolated mild ventriculomegaly: outcome in 167 cases / J. Ouahba, D. Luton, E. Vuillard et al. // *BJOG*. - 2006. - V. 113. - №9. - P. 1072–1079.
50. Öz, G. Clinical Proton MR Spectroscopy in Central Nervous System Disorders Radiology / G. Öz et al. // *Radiology*. – 2014. – Vol. 270. – 658-679.
51. Padilla, N. Differential vulnerability of gray matter and white matter to intrauterine growth restriction in preterm infants at 12 months corrected age / N. Padilla, C. Junque, F. Figueras et al. // *Brain Res*. – 2014. – Vol. 1545. – P. 1–11
52. Partridge, S. Diffusion tensor imaging: serial quantitation of white matter tract maturity in premature newborns / S. Partridge, P. Mukherjee, R. Henry et al. // *Neuroimage*. – 2004. – Vol. 22. – P. 1302-1314
53. Pieterman, K. Data quality in diffusion tensor imaging studies of the preterm brain: a systematic review/ K. Pieterman, A. Plaisier, P. Govaert et al. // *Pediatr Radiol*. – 2015. – Vol. 45. - P. 1372-1381.
54. Prayer, D. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of cerebral white matter development / D. Prayer, L. Prayer // *Eur J Radiol*. – 2003. – Vol. 45 – P. 235–243.
55. Prayer, D. ISUOG Practice Guidelines: performance of fetal magnetic

- resonance imaging / D. Prayer, G. Malinger, P. Brugger et al. / *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 49. – P. 671–680.
56. Provenzale, J.M. Diffusion tensor imaging assessment of brain white matter maturation during the first postnatal year / J. Provenzale, L. Liang, D. DeLong et al. // *AJR Am J Roentgenol.* – 2007. – Vol. 189. – P. 476–486.
57. Qi, W. Diffusion tensor MR imaging characteristics of cerebral white matter development in fetal pigs / W. Qi et. al. // *BMC Medical Imaging.* – 2017. – Vol. 1. – P. 50.
58. Ray, J.G. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes / J.G. Ray, M.J. Vermeulen, A. Bharatha et al. // *JAMA.* – 2016. - Vol. 6 (9) - P. 952-961.
59. Righini, A. Diffusion tensor imaging of early changes in corpus callosum after acute cerebral hemisphere lesions in newborns / A. Righini, C. Doneda, C. Parazzini et al. // *Neuroradiology.* – 2010. – Vol. 52. - P. 1025–1035.
60. Rousseau, F. A novel approach to high resolution fetal brain MR imaging / F. Rousseau, O. Glenn, B. Iordanova et al. // *Med Image.* – 2014. – Vol. 8. - P. 548–555.
61. Sanz-Cortes, M. Association of brain metabolism with sulcation and corpus callosum development assessed by MRI in late-onset small fetuses / M. Sanz-Cortes, G. Egana-Ugrinovic, R. Simoes et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 212. – P. 804
62. Sanz-Cortes, M. Brain stem and cerebellar differences and its association with neurobehavior in term small for gestational age (SGA) fetuses assessed by fetal MRI / M. Sanz-Cortes, G. Egana-Ugrinovic, R. Zupan et al. *Am J Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol .210. - P. 452.
63. Sanz-Cortes, M. Feasibility and Success Rate of a Fetal MRI and MR Spectroscopy Research Protocol Performed at Term Using a 3.0-Tesla Scanner / M. Sanz-Cortes, N. Bargallo, A. Arranz et al. // *Fetal Diagn Ther.* – 2017. – Vol. 41. – P.127-135.
64. Sanz-Cortes, M. Fetal brain MRI texture analysis identifies different

- microstructural patterns in adequate and small for gestational age fetuses at term / M. Sanz-Cortes, F. Figueras, E. Bonet-Carne et al. // *Fetal Diagn Ther.* – 2013. - Vol. 33. - P. 122–129.
65. Sanz-Cortes, M. Proton magnetic resonance spectroscopy assessment of fetal brain metabolism in late-onset 'small for gestational age' versus 'intrauterine growth restriction' fetuses / M. Sanz-Cortes, R. Simoes, N. et al. // *Fetal Diagn Ther.* – 2015. – Vol. 37(2). – P.108-116.
66. Schneider, J. Diffusion-weighted imaging in normal fetal brain maturation / J. Schneider, S. Confort-Gouny, Y. Le Fur et al. // *Eur Radiol.* – 2013. - Vol. 17. – P. 422–429.
67. Schneider, M.M. Normative Apparent Diffusion Coefficient Values in the Developing Fetal Brain / M.M. Schneider, J.I. Berman, F.M. Baumer et al. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – Vol. 30. - P.1799 –1803.
68. Shellock, F.G. Policies, guidelines, and recommendations for MR imaging safety and patient management. SMRI Safety Committee / F.G. Shellock, E. Kanal // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 1991. – Vol. 1(1). - P. 97–101.
69. Shetty, A.N. Improving spectral quality in fetal brain magnetic resonance spectroscopy using constructive averaging / A.N. Shetty, R. E. Gabr, D. A. Rendon et al. // *Prenatal Diagnosis.* – 2015. - Vol. 35. - P. 1294–1300.
70. Sinson, G. Magnetization Transfer Imaging and Proton MR Spectroscopy in the Evaluation of Axonal Injury: Correlation with Clinical Outcome after Traumatic Brain Injury / G. Sinson, L. Bagley, K. Cecil et al. // *Am. J. Neuroradiol.* - 2001. - V. 22. - P. 143–151.
71. Soman, S. Advanced fetal MRI: Diffusion tensor imaging, spectroscopy, dynamic MRI, resting-state functional MRI / S. Soman, G. Kasprian, V.Schopf et al. // *Journal of Pediatric Neuroradiology.* – 2012. - Vol. 1. - № 3. - P. 225-251.
72. Song, L. Human Fetal Brain Connectome: Structural Network Development from Middle Fetal Stage to Birth / L. Song, V. Mishra, M. Ouyang et al. // *Front. Neurosci.* – 2017. – Vol. 11. - P. 561.

73. Song, S.K. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water / S.K. Song, S.W. Sun, M.J. Ramsbottom et al. // *Neuroimage*. – 2002. – Vol. 17. - P. 1429–1436.
74. Story, L. Brain metabolism in fetal intrauterine growth restriction: a proton magnetic resonance spectroscopy study / L. Story, M. Damodaram, J. Allsop et al. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2011. – Vol. 205. – P.483.
75. Takahashi, E. Emerging cerebral connectivity in the human fetal brain: An MR Tractography Study / E. Takahashi, R. Folkerth, A. Galaburda M. et al. // *Cereb Cortex*. – 2011. – Vol. 22(2). – P. 455-64.
76. Tocchio, S. MRI Evaluation and Safety in the Developing Brain / Tocchio S., Kline-Fath B., Kanal E., Schmithorst V., Panigrahy A. // *Semin Perinatol*. - 2015. – Vol. 39(2). – P. 73–104.
77. Trofimova, T.N. Assessment 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.
78. Trofimova, T.N. Assessment 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.
79. Vasung L., Prominent periventricular fiber system related to ganglion iceminence and striatum in the human fetal cerebrum / L. Vasung, N. Jovanov-Milosevic, M. Pletikos et al. // *Brain Struct Funct*. – 2011. – Vol. 215(3–4). – P.237–253.
80. Vasung, L. Development of axonal pathways in the human fetal fronto-limbic brain: histochemical characterization and diffusion tensor imaging / L. Vasung, H. Huang, N. Jovanov-Milosevic et al. // *J Anat*. – 2010. – Vol. 217. – P. 400–417.
81. Volpe, J. J. Neuronal proliferation, migration, organization, and myelination / Volpe J. J. // *Neurology of the Newborn*. - 2008. - P. 51–118.
82. Wang, X. Pathogenesis of white matter damage in preterm children / Wang X., Mao J. // *Foreign Medical Sciences*. – 2004. – Vol. 3. – P. 132–34.

83. Weinreb, J.C. Human fetal anatomy: MR-imaging / J. Weinreb, T. Lowe, J. Cohen, M. Kutler // *Radiology*. — 1985. — Vol. 157. — P.715–720.
84. Westbrook, C. MRI in Practice / C. Westbrook, C. Roth // John Wiley & Sons. - 2011. - P. 497.
85. Widjaja, E. Abnormal fetal cerebral laminar organization in cobblestone complex as seen on post-mortem MRI and DTI / E. Widjaja, S. Geibprasert, S. Blaser et al. // *Pediatr Radiol*. – 2009. – Vol. 39. – P. 860–864.
86. Wisnowski, J.L. Altered glutamatergic metabolism associated with punctate white matter lesions in preterm infants / J.L. Wisnowski, S. Bluml, L. Paquette et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – P. e56880
87. Wozniak, J. R. Microstructural corpus callosum anomalies in children with prenatal alcohol exposure: an extension of previous diffusion tensor imaging findings / J. R. Wozniak, R. L. Muetzel, B. A. Mueller et al. // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2013. – Vol. 33. - P. 1825–1835.
88. Xu, D. MR spectroscopy of normative premature newborns / D. Xu, S. Bonifacio, N. Charlton et al. // *J Magn Reson Imaging*. – 2011. - Vol. 33. – P. 306-311.
89. Yarnykh, V.L. Quantitative assessment of normal fetal brain myelination using fast macromolecular proton fraction mapping / V.L. Yarnykh, I.Y. Prihod'ko, A.A. Savelov and A.M. Korostyshevskaya // *American Journal of Neuroradiology*. – 2018. Vol. 39 (7). – P. 1341-1348.
90. Yoshikawa, K. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI / K. Yoshikawa, Y. Nakata, K. Yamada et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2004. – Vol.75. – P.481–484.
91. Zanin, E. White matter maturation of normal human fetal brain. An in vivo diffusion tensor tractography study / E. Zanin, J. Ranjeva, S. Confort-Gouny et al. // *Brain Behav*. – 2011. – Vol. 1(2). - P. 95–108.
92. Zhang, F. DTI of WMI caused by HIE in preterm infants / F. Zhang, L. Chunli, Q. Linlin et al. // *Med Sci Monit*. – 2016. – Vol. 22. - P. 2167-2174.
93. Абухамад, А. Международные рекомендации по диагностике и тактике

- ведения беременности при изолированной умеренной вентрикуломегалии у плода / А. Абухамад, Е.С. Некрасова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. - Т. 2. – С. 30-38.
94. Богданов, А. В. Магнитно-резонансная спектроскопия (обзор литературы) / А. В. Богданов // Вестник КРСУ. - 2016. - Том 16. - № 3. – С. 151-156.
95. Бокерия, Л.А. Врожденные аномалии (пороки развития) в Российской Федерации / Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, Н.М. Зайченко и др. / Дет. больница. - 2003. - №1. - С.7–14.
96. Всемирная организация здравоохранения: Доклад об инвалидности 2011 / Режим доступа: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data ISBN 9789240686366
97. Демикова, Н.С. Врожденные пороки развития в регионах Российской Федерации (итоги мониторинга за 2000–2010г.г.) / Н.С. Демикова, А.С. Лапина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т.2. – С. 91-98.
98. Европейская стратегия «Здоровье и развитие детей и подростков». - ВОЗ, 2005. - С. 23.
99. Информационный бюллетень ВОЗ от 07.09.2016г. / World Health Organisation / режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>
100. Китаев, С.В. Принципы визуализации диффузионного тензора и его применение в неврологии / Китаев С.В., Попова Т.А. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – Т.6. - №1. – С.48–53.
101. Коростышевская, А.М. Диагностические возможности магнитно-резонансной спектроскопии (обзор перспективных направлений) / Коростышевская А.М. // Медицинская визуализация. – 2007. - Т.3. – С.130-143.
102. Коростышевская, А.М. Количественный анализ структурной

- зрелости головного мозга плода по данным диффузионно-взвешенной МРТ / А.М. Коростышевская, А.А. Савелов, Д.В. Цыденова и др. // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. - 2015. - Т. 13. - № 4. - С. 27–32.
103. Коростышевская, А.М. Магнитно-резонансная томография в диагностике аномалий срединных структур головного мозга у плода / А.М. Коростышевская // Мед. визуализация. — 2010. — №4. — С.112–118.
104. Коростышевская, А.М. МРТ плода - на страже пренатального потенциала здоровья человека / А.М. Коростышевская, Д.В. Цыденова, А.А. Савелов // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. - 2014. - №2. - С. 652-654
105. Коростышевская, А.М. МРТ-биометрическое исследование интракраниальных ликворных пространств плода при различной патологии центральной нервной системы / А.М. Коростышевская, В.Д. Завадовская // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т.6. – С. 48-54.
106. Коростышевская, А.М. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике врожденных пороков развития / А.М. Коростышевская, А.А. Савелов // Бюллетень Сибирской Медицины. – Томск. – 2012. – Т. 11. - №5 – С. 128-131.
107. Кулаков, В.И. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и новая концепция оказания помощи новорожденным / В.И. Кулаков, Ю.Ф. Исаков, Ю.И. Кучеров // Москва вопросы современной педиатрии. - 2007. – Т. 6. - №3. – С. 15-18.
108. Левашкина, И.М. Диффузионно-тензорная МРТ – современный метод оценки микроструктурных изменений вещества головного мозга (обзор литературы) / И.М. Левашкина, С.В. Серебрякова, А.Ю. Ефимцев // Вестник СПбГУ. – 2016. – Т. 4. – С. 39-54.
109. Лучевые исследования головного мозга плода и новорожденного / под ред. Т. Н. Трофимовой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — 200 с.

110. Лысенко, К. Ю. Исследование динамики детской инвалидности в России за 2000–2015 гг. / К. Ю. Лысенко, А. Д. Трифонова // Молодой ученый. — 2016. — №14. — С. 359-362.
111. Мазуренко, Е.В. Диффузионно-тензорная МРТ в диагностике когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона / Е.В. Мазуренко, В.В. Пономарев, Р.А. Сакович // Медицинские новости. — 2014. — Т.10. — С. 69-75.
112. Мельникова, Н.И. Оценка тяжести состояния и методы коррекции нарушений у новорожденных детей с тяжелыми врожденными пороками развития: Дис....д-ра мед. наук. — М., 2007— 333 с.
113. Нимгирова, А.С. Особенности инвалидности детей Астраханской области с врожденными пороками развития / А.С. Нимгирова, Ж.Б. Набережная, А.Г. Сердюков // Здоровье и образование. — 2016. — Т. 18. - №2. — С. 364-366.
114. Петренко, В.М. Эмбриология человека (монография) / В.М. Петренко // Международный журнал экспериментального образования. — 2009. — № 4. — С. 35-40.
115. Потапова, О.Н. Динамика детской инвалидности в медико-демографическом контексте / Потапова О.Н. // Здоровоохранение РФ. - 2012. - №1. — С. 14-32.
116. Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 1 ноября 2012г. N572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»
117. Студеникина, Т. М. Эмбриология: учеб. пособие / Т. М. Студеникина, Б. А. Слука. — Минск: БГМУ, 2007. — 162 с.
118. Трофимова, Т.Н. 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.

119. Трофимова, Т.Н. 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.
120. Трофимова, Т.Н. 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.
121. Трофимова, Т.Н. Нужна ли пренатальная магнитно-резонансная томография? / Т.Н. Трофимова, А.Д. Халиков, Д.В. Воронин и др. // Лучевая диагностика и терапия. — 2011. — №2. — С.13–21.
122. Трофимова, Т.Н. 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.
123. Трофимова, Т.Н. 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.
124. Трофимова, Т.Н., 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.
125. Тындик, А.О. Положение детей-инвалидов и их семей по данным переписей населения / А.О. Тындик, С.А. Васин // ЖИСП. - 2016. – Т.14. - № 2. – С. 167-179.
126. Халиков, А. Д. МРТ диагностика мальформаций кортикального развития, аномалий дивертикуляции головного мозга плода / А.Д. Халиков, Т.Н. Трофимова // Медицинский академический журнал. – Т. 13. - №1. – С. 52-60.

127. Чувашова, О.Ю. Роль магниторезонансной томографии в пренатальной диагностике врожденных пороков развития центральной нервной системы/ О.Ю. Чувашова // Український нейрохірургічний журнал. – 2014. – Т.4. – С. 37-47
128. Шевченко, А.А. Врождённые пороки развития Центральной нервной системы (ЦНС): клиничко-неврологические аспекты и проблемы пренатальной диагностики ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» / А.А. Шевченко // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2014. - Т.2. – С. 34-54.
129. Шерстнева, О.В. Пренатальная ультразвуковая диагностика врожденных пороков развития центральной нервной системы / О.В. Шерстнева // Медицинский совет. – 2012. - Т.1. – С. 82-84.
130. Юдина, Е.В. Основы пренатальной диагностики / Е.В. Юдина, М.В. Медведев. — М.: РАВУЗДПАГ, Реальное время, 2002. — 184 с.