На правах рукописи

Берман Александр Александрович

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЛОДА НА ОСНОВЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЕГО ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ МЕТОДОМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Челябинск – 2019

Работа выполнена в отделении антенатальной охраны плода Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Башмакова Надежда Васильевна

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
Важенин Андрей Владимирович

Официальные оппоненты:
Гус Александр Иосифович доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики, заведующий

Кравченко Елена Николаевна доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии дополнительного профессионального образования, заведующий

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Защита диссертации состоится «04» октября 2019 г. в ____часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.047.04 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте http://www.chelsma.ru

Автореферат разослан «____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
объединенного диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор **Казачкова Элла Алексеевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Основное направление деятельности медицины в области пренатальной диагностики заключается в комплексности подходов с целью обнаружения патологии, снижения перинатальной заболеваемости и смертности (Неонатология. Национальное руководство: краткое издание / под ред. Н.Н.Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013.896). Ведущее место среди иммунологических осложнений беременности занимает гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБПН).

По статистическим данным, частота гемолитической болезни плода и новорожденного в России, варьируется в рамках 0,1 до 2,5 % и остается неизменной на протяжении последнего десятилетия, составляя в структуре перинатальной заболеваемости и смертности - 9,9% и 1,46% от родившихся (Неонатология. Национальное руководство: краткое издание / под ред. Н.Н.Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013.896; Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572 н. М.2012.347).

В Российской Федерации количество резус-иммунизированных женщин составляет 1,2%. Смерть новорожденных при тяжелых формах гемолитической болезни плода и новорожденного происходит в результате тяжёлой неспецифической стресс-реакции организма (синдрома полиорганной недостаточности), у выживших детей, вероятна инвалидизация из-за последствий гипоксического поражения головного мозга (Маркова Т.В., Косовцова Н.В., Потапов Н.Н. Возможности неинвазивной диагностики анемии у плода при изоиммунизации. Уральский медицинский журнал.2011.№12.С.119-120).

Косвенными признаками развития гемолитической болезни плода (ГБП) при беременности является повышение пиковой систолической скорости кровотока в среднемозговой артерии плода и увеличение значения его кардиофеморального индекса (КФИ), определяемым при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) с допплерометрией (Коноплянников А.Г. Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике гемолитической болезни плода и новорожденного: диссертация д-ра мед. наук.М.2009.-217с.). Для получения прямых признаков заболевания, производится кордоцентез с исследованием группы крови плода, резус-фактора, уровней гемоглобина, гематокрита, что является инвазивной методикой и применяется с 18-й недели беременности (Иванова А.В., Захарова С.Ю. Особенности гематологических показателей у детей, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, по поводу гемолитической болезни плода по резус-фактору. Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2015.№ 4.С.157-158).

Современным методом лечения ГБП является внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, которое позволяет повысить уровень гематокрита, гемоглобина, уменьшить риск отечной формы заболевания и продлить срок беременности. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является нейрорадиологическим методом выбора, для диагностики перинатального поражения центральной

нервной системы (ЦНС) по гипоксически – ишемическому типу (Murphy K., Van A.N., Negro S. [et al.]. Automatic quantification of ischemic injury on diffusion-weighted MRI of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy/Neuroimage Clin.2017.Vol.11, №14.P.222-232; Procianoy, R.S., Corso A.L., Longo M.C. [et al.].Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: magnetic resonance imaging findings and neurological outcomes in a Brazilian cohort.J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2018.Vol.13.P.1-8). Важным преимуществом МРТ является отсутствие ионизирующего излучения и связанных с ним эффектов канцеро- и мутогенеза, что определяет безопасность применения методики для матери и плода (Vasung L., Turk E.A., Ferradal S.L. [et al.]. Exploring early human brain development with structural and physiological neuroimaging.Neuroimage.2018. Vol.21.P.10-53;Zhang J., Wu D.,Turnbull D.H. [et al.]. In utero MRI of mouse embryos. Methods. Mol. Biol.2018.Vol.171, №8.P.285-296). Превосходство МРТ над остальными методами исследования обусловлено объективностью данных и наличием в арсенале программ уникальной специализированной импульсной последовательности – диффузионно-взвешенные изображения (DWI), с измеряемым коэффициентом диффузии (ИКД).

Наиболее частое клиническое применение импульсной последовательности DWI – это ранняя диагностика инсульта головного мозга, дифференциальная диагностика острого и хронического нарушения мозгового кровообращения. МРТ без включения в протокол импульсной последовательности DWI, показывает изменения в тканях позже, когда к патоморфологическим изменениям присоединяется вазогенный отёк. Эта импульсная последовательность активно применяется для диагностики нарушения мозгового кровообращения у взрослых пациентов и практически не изучена в пренатальном периоде (Rahimi-Sharbaf F., Shariat M., Mirzaie F. [et al.]. Prediction of fetal anemia by different thresholds of MCA-PSV and Delta-OD in first and second intrauterine transfusions. Arch. Iran. Med.2012.Vol.15, №3.P.162-165; Remus C.C., Kording F.,Arck P. [et al.]. Dce MRI reveals early decreased and later increased placenta perfusion after a stress challenge during pregnancy in a mouse model. Placenta. 2018.Vol.65.P.15-19).

Диффузионно-взвешенная визуализация, может обнаруживать антенатальное ишемическое поражение головного мозга в течение 24 часов после его начала (Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke with prenatal and postnatal neuroimaging. Child. Neurol. Open.2017.Vol.7, № 4.P. 23-29).

Можно предположить, что очаговые изменения интенсивности сигнала в ЦНС плода, наблюдаемые на МРТ исследовании, основанном на Т1- и Т2 импульсных последовательностей (ИП), а также DWI, вызваны изменением гематокрита и снижением уровня гемоглобина, вследствие гемолитической болезни и представляют собой пренатальное поражение ЦНС плода по гипоксически – ишемическому типу.

Первоначальные клинические симптомы могут быть стертыми и знание точного времени начала повреждения нервной ткани головного мозга обычно неопределенно, поэтому следует проявлять осторожность, при интерпретации DWI для определения времени начала поражения (Cole L., Dewey D., Letourneau N. [et al.].Clinical characteristics, risk factors, and outcomes associated with neonatal ischem-

ic stroke: a population-based case-control study. Pediatr.2017.Vol.171, №3. P.230-238). Источники литературы с радиологическими критериями определения времени начала перинатального повреждения ЦНС по гипоксически – ишемическому типу, сочетающие визуализацию основанную на Т1- и Т2 ИП, а также DWI немногочисленны, и включают в себя, в основном, описания немногочисленных случаев (Riyami A.Z., Salmani M., Hashami S.N. Intrauterine fetal blood transfusion: descriptive study of the first four years' experience in Oman.Sultan. Qaboos. Univ. Med. J. 2018.Vol.18, №1.P.34-42).

Применение МРТ-протокола, включающего модификации Т1-, Т2-взвешенных изображений и импульсную последовательность DWI, позволяет исключить ложноположительные результаты и выявить свежие очаги ишемического поражения головного мозга.

Таким образом, благодаря внедрению профилактики резус-сенсибилизации введением иммуноглобулина частота ГБПН несколько снизилась, однако существует ряд не до конца изученных вопросов, что обусловливает необходимость в продолжении научных разработок в этой области, создание научно-обоснованного алгоритма ведения беременности и родов при Rh-сенсибилизации, а также профилактических мероприятий.

На сегодняшний день доказана эффективность внутриутробных внутрисосудистых гемотрансфузий плоду при гемолитической болезни (ГБ) тяжелой степени, однако не определено, какое влияние оказывает анемический синдром на состояние ЦНС плода и каковы основные показания к внутриутробным гемотрансфузиям при гемолитической болезни различной степени тяжести, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования

Оптимизация показаний к внутриутробным внутрисосудистым гемотрансфузиям плоду при гемолитической болезни на основе количественной оценки очаговых ишемических повреждений его головного мозга методом магнитно-резонансной томографии.

Задачи исследования

1. Изучить особенности акушерского анамнеза у пациенток с гемолитической болезнью плода и охарактеризовать магнитно-резонансные признаки пренатальных изменений центральной нервной системы плода при гемолитической анемии.
2. Оценить пренатальные ишемические поражения головного мозга плода при гемолитической анемии средней и тяжелой степени, используя данные, полученные при проведении магнитно-резонансной томографии.
3. Разработать способ оптимизации показаний к внутриутробным внутрисосудистым гемотрансфузиям плоду при гемолитической болезни различной степени тяжести с учетом поражения его головного мозга, диагностированном при проведении магнитно-резонансной томографии с применением Т1-, Т2- импульсных последовательностей и DWI.
4. Проанализировать перинатальные исходы и оценить состояние центральной нервной системы плода и новорожденного после внутриутробных

внутрисосудистых гемотрансфузий при гемолитической болезни средней и тяжелой степени.

Методология и методы исследования

Работа выполнена с применением общенаучной методологии, основанной на системном подходе с применением общенаучных, формально логических методах и основах доказательной медицины

Для решения поставленных задач применено продольное когортное проспективное сравнительное исследование включающее 45 пациенток во II и III триместре беременности и их новорожденных.

Исследование основано на использовании инструментальных, статистических и клинико-лабораторных методов.

Выбор использованных в работе методов исследования основывался на отраслевых стандартах обследования в акушерстве, рекомендациях по лабораторной диагностике и на статистических исследованиях.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Обоснованность выводов и достоверность диссертационного исследования подтверждена достаточным объемом выборок клинических исследований, интерпретацией полученных результатов, корректным анализом, статистической обработкой данных, соблюдением принципов доказательной медицины. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии и Ученого совета ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России.

Материалы диссертационной работы представлены на научно-практической конференции «Нерешенные вопросы акушерства, гинекологии и перинаталогии» (Екатеринбург, 2014); международном конгрессе «Репродуктивное здоровье семьи - гарантия безопасности государства» IV Конгрессе акушеров-гинекологов УрФО (Екатеринбург, 2015); VIII конференции с международным участием «Перинатальная медицина: новые технологии и междисциплинарные подходы» (Екатеринбург, 2016); XXVI Европейской конференции по инсультам (Берлин, Германия, 2017); V Конгрессе акушеров-гинекологов УрФО (Екатеринбург, 2017); Европейском конгрессе радиологии (Вена, Австрия, 2018).

Автором совместно с научными руководителями: д.м.н., профессором Башмаковой Н.В. и д.м.н., профессором, академиком РАН Важениным А.В., определены цель и задачи, разработана методология и дизайн научного исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором лично выполнены план обследования, формирование базы данных пациентов, анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, сбор анамнеза, клиническое обследование пациентов. Обработка материала и статистический анализ проводился совместно со специалистом в области математики. Написание текста диссертации и публикаций выполнены в соавторстве с научными руководителями.

Положения, выносимые на защиту

1. Степень поражения плода при гемолитической болезни определяется не только тяжестью анемического синдрома, но и выраженностью церебральной

ишемии, определяемой при магнитно-резонансной томографии с применением расширенного протокола, включающего Т1-, Т2-взвешенные изображения, импульсную последовательность и DWI.

2. Пиковая систолическая скорость кровотока в среднемозговой артерии плода и степень тяжести гемолитической анемии не являются решающими факторами, определяющими показания для внутриутробных внутрисосудистых гемотрансфузий. При формулировании показаний необходимо также учитывать наличие ишемических очагов в головном мозге плода, выявленных при проведении магнитно-резонансных исследований.

3. Своевременное проведение внутриутробных внутрисосудистых гемотрансфузий плодам с гемолитической анемией средней и тяжелой степени с учетом пренатальной магнитно-резонансной диагностики ишемических повреждений головного мозга позволяет профилактировать тяжелые гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы новорожденных и оптимизировать течение раннего неонатального периода.

Научная новизна

Впервые в акушерской практике определена роль магнитно-резонансной томографии, в количественной оценке очаговых ишемических повреждений центральной нервной системы плодов с гемолитической болезнью по Rh-фактору.

Выявлена взаимосвязь антенатальных ишемических повреждений ЦНС плодов при ГБ с гемолитической анемией различной степени тяжести.

Систематизацированы церебральные нарушения у плодов с гемолитической анемией, что позволило определить наиболее информативные МР-параметры, обеспечивающие достаточно точную оценку ишемических повреждений головного мозга плода при гемолитической болезни. Разработано правило прогноза целесообразности проведения внутриутробных внутрисосудистых гемотрансфузий, отражающее связь результатов пренатального инструментального обследования плода с наличием анемии различной степени тяжести.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании МРТ-диагностики определены параметры пренатального поражения головного мозга плода у беременных с ГБП различной степени тяжести, являющиеся прогностическими показателями гипоксических осложнений неонатального периода у их новорожденных.

Оптимизированы показания к проведению внутриутробных внутрисосудистых гемотрансфузий плодам с гемолитической анемией средней и тяжелой степени с учетом пренатальных ишемических повреждений головного мозга, выявленных при нейровизуализации методом МРТ.

В результате проведенных исследований предложен алгоритм ведения беременных с ГБП, направленный на улучшение перинатальных исходов.

Доказана эффективность внутриутробных внутрисосудистых гемотрансфузий плоду с гемолитической анемией в улучшении неврологического статуса новорожденных и оптимизации исхода средне-тяжелых и тяжелых форм гемолитической болезни.

Разработан способ оптимизации показаний к внутриутробным внутрисосудистым гемотрансфузиям плоду при гемолитической болезни.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенных исследований внедрены в работу отделения биофизических и лучевых методов исследования ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (г. Екатеринбург), используются в педагогическом процессе для аспирантов и ординаторов ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России. Разработан способ оптимизации показаний к внутриутробным внутрисосудистым гемотрансфузиям плоду при гемолитической болезни, подана заявка на изобретение, получена приоритетная справка.

Публикации

По теме исследования опубликовано 5 печатных работ, общим объемом 1,13 печатных листа, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, из них 2 научные статьи в журналах, входящие в международные базы данных.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 102 страницах машинописного текста, содержит 18 таблиц, 15 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 200 источников, в том числе 24 отечественной и 176 иностранной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 45 пациенток во II и III триместре беременности и их новорожденные. Основную группу составили 30 пациенток во II и III триместре беременности с ГБП, которым проводились внутриутробные внутрисосудистые гемотрансфузии плоду и их новорожденные с гемолитической болезнью (n=30), группу сравнения - 15 пациенток группы высокого риска перинатальной патологии в те же сроки гестации без признаков ГБП и их новорожденные (n=15) [4]. В процессе исследования основная группа была разделена на 2 подгруппы, в зависимости от степени тяжести гемолитической анемии плода: 1 подгруппу составили 19 пациенток с гемолитической болезнью плода тяжелой степени, 2 подгруппу – 11 пациенток с гемолитической болезнью средней степени тяжести. Экзаменационная выборка для проверки математической модели формирования показаний для проведения внутриутробных внутрисосудистых гемотрансфузий составила 25 пациенток

Критерии включения в основную группу: беременные во II и III триместре беременности с диагностированной гемолитической болезнью плода по резус-фактору, потребовавшее проведения внутриутробного внутрисосудистого пе-

реливания крови и их новорожденные.

Критерии исключения: тяжелая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации, многоплодная беременность, декомпенсированное состояние плода и новорожденного, отказ пациентки от проведения процедуры МРТ, общие противопоказания к проведению МРТ, наличие врожденных аномалий развития ЦНС плода

Способ набора материала: продольное когортное проспективное сравнительное исследование.

При анализе соматического статуса пациентки исследуемых групп были сравнимы ($p>0,05$). При анализе акушерского анамнеза в исследуемых группах отмечалось достоверно большее количество беременностей у пациенток основной группы (4,83±0,31, против 2,67±0,33 в группе сравнения ($p<0,05$), при этом 66,7% из них прерывались аритифициальными абортами, что увеличивает риск развития гемолитической болезни плода и ухудшает перинатальный прогноз [1].

Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами объемов обследования в акушерстве.

Для изучения анамнестических данных проводился анализ медицинской документации.

Гематологические показатели пуповинной крови плодов и венозной крови новорожденных выполняли на анализаторе «Cell-Dyn – 3500R» фирмы «Abbott diagnostics» (США).

Биохимические исследования сыворотки венозной крови новорожденных с определением уровня билирубина проводилось на биохимическом автоматическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония) с помощью унифицированных тест-систем производства Cormay (Польша), Axis (Великобритания).

Биофизический профиль плода, состояние кровообращения в системе мать-плацента-плод и скорость кровотока в среднемозговой артерии плода оценивались в режиме реального времени на ультразвуковом аппарате экспертного класса Voluson 730 Expert (General Electric Medical Systems) с цветным допплеровским картированием.

Магнитно-резонансные исследования выполнялись на высокопольном МРТ аппарате General Electric «Signa HD» с индукцией магнитного поля 1.5Т. Для обнаружения патологии в веществе головного мозга плодов применяли протокол, основанный на Т1- и Т2 взвешенных изображениях и DWI. Полученные значения ИКД сравнивали с двумя значениями b-фактора (b0 и b700). Для получения Т1- и Т2-взвешенных изображений использовались быстрые импульсные последовательности (таблица 1) [3].

При исследовании головного мозга плодов в первую очередь оценивали количество ишемических очагов, объем и локализацию поражения, кроме того анализировалось разделение структур полушарий, отсутствие смещения, расширения и асимметриии желудочковой системы головного мозга и состояние ретроцеребеллярного субарахноидалного пространства [5].

Таблица 1 - Импульсные последовательности (ИП) для получения Т1- и Т2-взвешенных изображений

Импульсная последовательность	Параметры						
	TR (мс)	TE (мс)	Матрица	Толщина среза (мм)	FOV	Ко-во срезов	Время сканирования (сек.)
Localizer	7,8	3,7	256x256	6	40x40	8	8
T2 SSFSE	2000	2,1	256x256	2	38x38	24	28
T2 FIESTA	4.8	2.1	386x256	2	40x40	32	15
T1 FGRE	5	2	192x128	2	38x38	32	16
FLAIR	2700	122	224x224	2	36x36	32	25
MRCP	880	285	320x192	3	40x40	32	40

Пациенткам основной группы исследования проводились до внутриутробных гемотрансфузий и перед родоразрешением. Пациенткам группы сравнения МРТ исследования проводились по другим показаниям (сопутствующая патология беременности) в аналогичные сроки гестации.

Оценка состояния новорожденного при рождении оценивалась по шкале Апгар на 1-й и 5- й минуте, определение массо-ростовых параметров, комплексное клинико-лабораторное обследование с определением уровня гемоглобина, гематокрита и общего билирубина. Осмотр новорожденного невропатологом с оценкой неврологического статуса и проведением нейросонографии осуществлялся на 1-е сутки жизни на УЗ-аппарате Philips HD-15, датчики L 5-10 и C 3-6.

Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 13 и MedCalc. В процессе исследований были использованы статистические методы для оценки средних значений и стандартных ошибок. Использовался t-критерий Стьюдента для сравнения групп и определения числовых признаков (параметров), значимо ($p<0,05$) отличающихся в сравниваемых группах. Корреляционный анализ по Spearman применялся для определения коэффициента ранговой корреляции, выявления и оценки тесноты связи между параметрами сопоставляемых показателей, в том числе непараметрических. Дискриминантный анализ использовался для принятия решения о том, по каким переменным можно различить две или более возникающие совокупности. Метод множественной регрессии использовался в настоящей работе для определения количественных зависимостей одних признаков от других внутри групп на каждом этапе измерений, а также для прогнозирования значений показателей по данным других показателей, измеренным в предшествующие периоды.

Определение чувствительности (Se) и специфичности (Sp) всех переменных входящих в математическую модель, результирующего значения математической модели и выбор порога отсечения вычислены в ROC анализе программы MedCalc. Проверка математической модели проведена на экзаменационной выборке в модели нейронной сети программы Statistica 13.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя течение беременности у пациенток обследуемых групп, было выяснено, что акушерские осложнения у пациенток группы сравнения встречались достоверно чаще, чем в группе пациенток с ГБП, так как материал набирался на базе Федерального Перинатального Центра 3Б-уровня, где концентрируются беременные группы высокого перинатального риска. Необходимо отметить также, что группу сравнения составили пациентки группы высокого риска другой перинатальной патологии в те же сроки гестации без признаков ГБП и их новорожденные.

Средний возраст пациенток основной группы и группы сравнения сопоставим (p>0,05) и составлял 32,17±0,86 лет, и 30,07±1,88 соответственно (таблица 2).

Анализ соматического анамнеза обследуемого контингента показал, что хронические заболевания внутренних органов у пациенток обеих групп встречались с одинаковой частотой и достоверно не различались (p>0,05).

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречались с одинаковой частотой у пациенток основной группы и группы сравнения – 21,1% и 7% соответственно (p>0,05).

Болезни эндокринной системы (гипотиреоз, гестационный сахарный диабет) были диагностирована у 28,2 % пациенток основной группы и 33,3% пациенток группы сравнения (p>0,05).

Таблица 2 - Возрастная категория и структура сопутствующей соматической патологии у обследованных пациенток по группам.

Особенности анамнеза	Основная группа (n=45)	Группа сравнения (n=15)	Уровень значимости отличий (P)
Средний возраст (лет)	32,17±0,86	30,07±1,88	P > 0,05
Заболевания ЖКТ	21,1%	28%	
Сопутствующая эндокринная патология	28,2%	33,3%	
Заболевания сердечно-сосудистой системы	31,3	43,6	
Генетическая тромбофилия	10,1%	13,3%	
Никотиновая зависимость	16,6%	13,4%	

Заболевания сердечно сосудистой системы (артериальная гипертензия, вегетососудистая дистония) выявлены у 31,3% пациенток основной группы и у 43,6% пациенток группы сравнения (p>0,05).

Генетическая тромбофилия без выраженных клинических проявлений отмечалась у 10% пациенток основной группы против 13,3% пациенток группы сравнения (p>0,05).

Никотинозависимость у пациенток основной группы встречалась в 16,6% случаев, и в 13,3% у пациенток группы сравнения (p>0,05).

При анализе акушерского анамнеза в исследуемых группах (таблица 3) от-

мечалось достоверно большее количество беременностей в анамнезе у пациенток основной группы - 4,83 ± 0,31, против 2,67 ± 0,33 в группе сравнения (p<0,05), при этом 66,7% прерывались аритифициальными абортами, что увеличивает риск развития гемолитической болезни плода и ухудшает перинатальный прогноз. В основной группе также достоверно чаще встречались повторнородящие - 96,6% против 33,3% в группе сравнения (p<0,05). По остальным параметрам группы были сравнимы (p>0,05)

Таблица 3 - Характеристика акушерского анамнеза у обследованного контингента по группам.

Особенности анамнеза	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=15)	Уровень значимости отличий (P)
Ко-во беременностей	4,83 ± 0,31	2,67 ± 0,33	P< 0,05
Первородящие	3,4%	33,3%	
Повторнородящие	96,6%	66,7%	
Артифициальные аборты	66,7%	13,3%	
Регрессирующая беременность	23,3%	13,3%	P>0,05

Осложненное течение беременности у пациенток обеих групп послужило основанием для проведения дополнительного обследования, направленного на уточнение степени повреждения плода.

На момент проведения исследования срок гестации пациенток по группам был сравним (таблица 4).

Таблица 4 – Оценка исходного состояния плода по данным ультразвукового исследования

Изучаемый параметр	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=15)	Коэффициент корреляции с ГБП (Spearman)
Срок гестации (нед), M±m	28,03 ± 0,4	29,13 ± 0,5	
Среднее значение Vps СМА см/с, M±m	65,24 ± 2,73*	37,08 ± 1,01	0,82
Среднее значение КФИ, M±m	0,66 ± 0,01	0,68 ± 0,02	0,14
Среднее значение ИАЖ %, M±m	17,8 ± 0,98*	11,47 ± 0,8	0,59
Примечание: * различия статистически значимы, p<0,05			

При антенатальном измерении средней пиковой систолической скорости кровотока в среднемозговой артерии плодов (Vps СМА) и индекса амниотической жидкости (ИАЖ), отмечены достоверно более высокие показатели этих параметров у пациенток с ГБП. Кардиофеморальный индекс плода (КФИ) не имел статистически значимых различий по группам.

При анализе МРТ головного мозга плодов пациенток основной группы у всех выявлены очаговые ишемические повреждения структур головного мозга (100%), с преимущественным расположением в теменной доле (56,7%), причем в 33,3% случаев ишемические очаги встречались как в теменной, так и в лобной доле одновременно (таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика исходных очаговых ишемических поражений структур головного мозга плодов в антенатальном периоде по группам исследования

Изучаемый параметр	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=15)	Коэффициент корреляции с ГБП (Spearman)
Срок гестации (нед), M±m	28,03 ± 0,4	29,13 ± 0,5	
Среднее ко-во участков патологических изменений, M±m	1,50 ± 0,1*	0,33 ± 0,12	0,69
Частота встречаемости (%)	100*	33,3	
Средний объем повреждения (мм куб.), M±m	2,90 ± 0,32*	0,33 ± 0,1	0,74
Из них:			
Среднее ко-во участков в лобной доле, M±m	0,43 ± 0,09	0,27 ± 0,12	0,16
Частота встречаемости (%)	10,0	26,6	
Средний объем повреждения в лобной доле (мм куб.), M±m	0,97 ± 0,26	0,40 ± 0,19	0,19
Среднее ко-во участков в теменной доле, M±m	1,07 ± 0,1*	0,13 ± 0,09	0,72
Частота встречаемости (%)	56,7*	6,7	
Средний объем повреждения в теменной доле (мм куб.), M±m	1,93 ± 0,24 *	0,13 ± 0,09	0,71
Частота встречаемости в лобной и теменной доле одновременно (%)	33,3*	0	
По отношению к желудочковой системе:			
Среднее ко-во участков перивентрикулярной локализаци, M±m	0,53±0,09*	0,07±09,07	0,45
Частота встречаемости (%)	20*	6,6	
Среднее ко-во участков субкортикальной локализации M±m	0,97±0,11*	0,27±0,15	0,51
Частота встречаемости (%)	46,7	26,7	
Частота перивентрикулярной и субкортикальной локализации одновременно (%)	33,3*	0	
Примечание: * различия статистически значимы, p<0,05			

У пациенток группы сравнения очаги ишемии встречались только в 33,3% случаев. Количество и объем повреждений в лобной доле не имели статистически значимых различий по группам. По отношению к желудочковой системе мозга преимущественная локализация очаговых изменений в обеих группах была суб-

кортикальная (46,7% и 26,7% соответственно в основной группе и группе сравнения p > 0,05).

Перивентрикулярная локализация достоверно чаще встречалась у плодов пациенток основной группы – 20,0%, в отличие от группы сравнения - 6,6 % (p < 0,05), что является прогностически неблагоприятным фактором формирования неврологического дефицита в постнатальном периоде [2]. При проведении корреляционного анализа между ГБП и очаговыми ишемическими поражениями структур головного мозга плода, установлена высокая степень корреляции с общим количеством и объемом ишемических очагов (коэффициенты корреляции 0,69 и 0,74), теменной их локализацией по количеству и объему (коэффициенты корреляции 0,72 и 0,71), а также перивентрикулярным (коэффициент корреляции 0,45) и субкортикальным (коэффициент корреляции 0,51) расположением. При анализе структуры поражений ЦНС плодов с ГБ в зависимости от степени тяжести анемии достоверные отличия выявлены по количеству ишемических очагов и общему объему повреждения при гемолитической анемии тяжелой степени (таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная оценка антенатального повреждения ЦНС плодов в зависимости от тяжести гемолитической анемии

Изучаемый параметр	Основная группа n=30		Коэффициент корреляции с тяжестью анемии (Spearman)
	1 подгруппа (анемия тяжелая) (n=19)	2 подгруппа (анемия средней тяжести) (n=11)	
Среднее ко-во участков патологических изменений, M±m	1,74 ± 0,13*	1,09 ± 0,09	0,69
Средний объем повреждения (мм куб.), M±m	3,32 ± 0,45*	2,18 ± 0,33	0,74
Из них:			
Среднее ко-во участков в лобной доле, M±m	0,53 ± 0,12	0,27 ± 0,14	0,24
Средний объем повреждения в лобной доле (мм куб.), M±m	1,21 ± 0,37	0,55 ± 0,28	0,22
Среднее ко-во участков в теменной доле, M±m	1,21 ± 0,12*	0,82 ± 0,12	0,72
Средний объем повреждения в теменной доле (мм куб.), M±m	2,11 ± 0,30	1,64 ± 0,41	0,71
Среднее ко-во участков перивентрикулярной локализаци, M±m	0,63±0,11	0,36±0,15	0,45
Среднее ко-во участков субкортикальной локализаци, M±m	1,11±0,13	0,73±0,19	0,30
Примечание: * различия статистически значимы, p<0,05			

Количество участков в лобной доле не имело статистически значимых отличий по подгруппам, хотя объем повреждения в этой области у пациенток с ГБ тяжелой степени был несколько выше, чем при ГБ средней степени тяжести. В теменной доле определялось достоверно большее количество участков у плодов с

тяжелой гемолитической анемией, однако объем повреждения в этой области не имел статистической разницы по подгруппам.

Не различались подгруппы и по расположению ишемических очагов относительно желудочковой системы мозга.

При сравнении частоты встречаемости ишемических очагов относительно структур головного мозга выявлено, что как при тяжелой анемии, так и при анемии средней степени тяжести основная масса ишемических очагов располагалась в теменной доле (47,4% и 72,7% соответственно), без статистической разницы по подгруппам ($p > 0,05$) (рисунок 1).

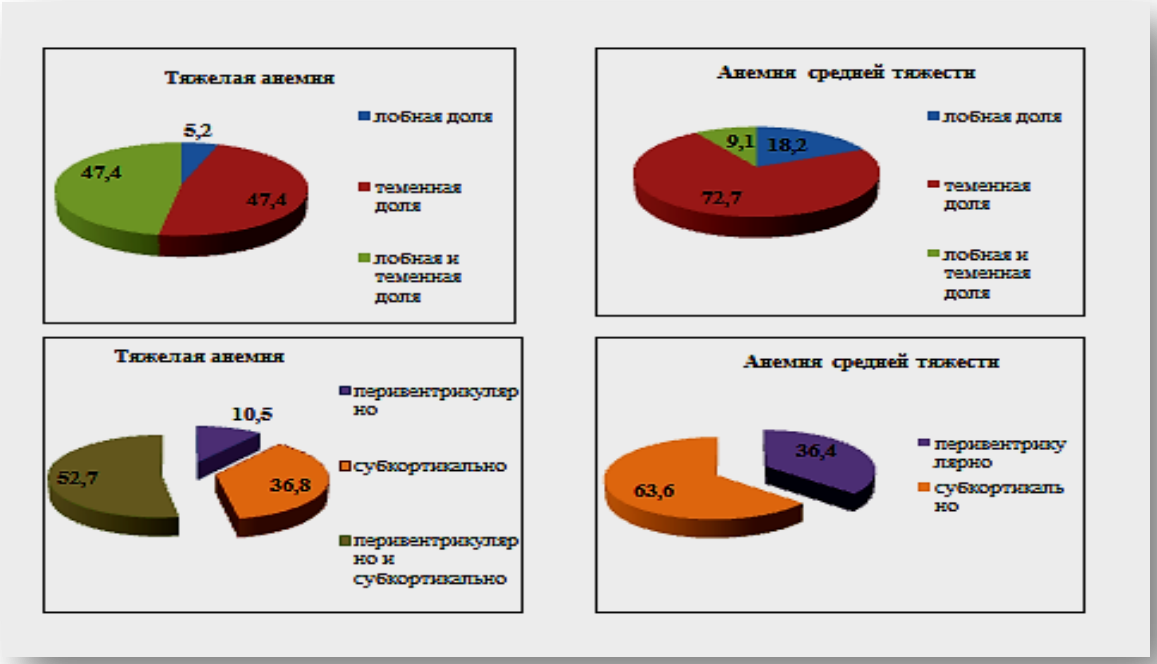

Рисунок 1 - Частота встречаемости ишемических очагов относительно структур головного мозга

Однако при анемии тяжелой степени в 47,4% случаев ишемические очаги располагались как в лобной, так и в теменной доле одновременно, тогда как при анемии средней степени тяжести сочетанное расположение очагов встречалось лишь в 9,1%, $p<0,05$.

При оценке встречаемости очагов относительно желудочковой системы мозга установлено, что превалирующей локализацией во 2 подгруппе была субкортикальная зона (63,6%), в 1 подгруппе преимущественно были поражены обе зоны, перивентрикулярная и субкортикальная (57,2%).

При проведении корреляционного анализа установлена высокая степень корреляции анемии средней и тяжелой степени с Vps СМА, общим количеством и объемом ишемических очагов, а также количеством очагов и объемом повреждения в теменной доле (рисунок 2).

На основании выявленных корреляционных связей, проводился регрессионный анализ (множественная регрессия) с целью выявления наиболее информативной совокупности признаков, обеспечивающих оценку ишемических повреждений головного мозга плода при ГБ различной степени тяжести.

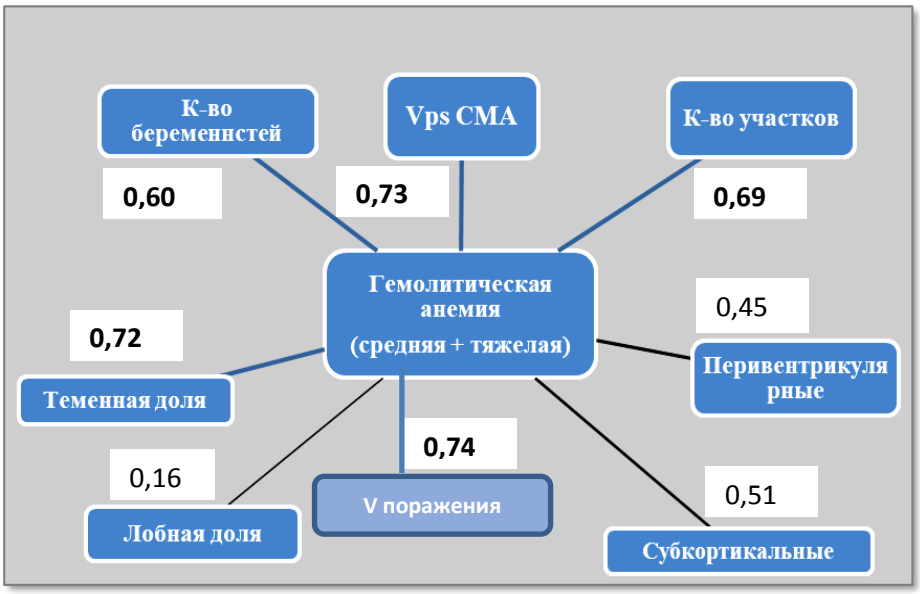

Рисунок 2 - Схема корреляционных связей

Полученное таким образом уравнение регрессии (правило) отражает связь данных пренатального инструментального обследования плода (УЗИ, МРТ) с наличием анемии при ГБ и позволяет оптимизировать показания к проведению внутриутробных внутрисосудистых гемотрансфузий при гемолитической болезни различной степени тяжести с учетом поражения головного мозга плода:

$$\mathbf{R} = K1\times\mathbf{VpsCMA} + K2\times\mathbf{КУ} + K3\times\mathbf{OO} + K4\times\mathbf{КТ} + K5\times\mathbf{OT} + const,$$

где:

R – интегральный показатель

Vps СМА – пиковая систолическая скорость в средней мозговой артерии (см/с)

КУ – общее количество участков ишемических повреждений головного мозга

ОО – общий объем участков ишемических повреждений головного мозга (мм^3)

КТ – количество участков ишемических повреждений в теменной доле

ОТ - общий объем участков ишемических повреждений в теменной доле (мм^3)

К1, К2, К3, К4, К5 – коэффициенты,

при *К1* = 0,01, *К2* = - 0,02, *К3* = 0,04, *К4* = 0,28, *К5* = 0,0, *const* = – 0,26

Для определения чувствительности и специфичности всех переменных, входящих в правило, был проведен ROC-анализ в рамках программы MedCalc, выполнен расчет значения R для всех случаев основной группы и группы сравнения, рассчитано критическое значение **R** и определена чувствительность и специфичность метода в целом.

Установлено, что при R ≥ 0,5 степень повреждения плода высокая, показано проведение в/у, в/с гемотрансфузий; при R < 0,5 – возможно динамическое наблюдение и обследование. Чувствительность и специфичность правила оптимизации показаний к в/у в/с гемотрансфузиям составила 100%. Проверка правила проведена на экзаменационной выборке в модели нейронной сети программы STATISTICA 13 на 25 случаях. В результате проверки установлено, что решающим фактором, определяющим показания для внутриутробных, внутрисосудистых гемотрансфузий при гемолитической анемии является наличие очагов ишемии в головном мозге плода, особенно в теменной доле, что диктует необходи-

мость внутриутробной коррекции анемии в том числе при ГБП средней степени тяжести.

Следующим этапом исследований была оценка влияния внутриутробных внутрисосудистых гемотрансфузий на состояние ЦНС плода при ГБ средней и тяжелой степени. Показания для проведения гемотрансфузий выставлялись с учетом предложенного правила прогноза, включающего Vps СМА и данные МРТ-исследования головного мозга плодов. Кратность гемотрансфузий зависела от степени тяжести гемолитической анемии и скорости деградации гемоглобина.

При оценке состояния ЦНС плодов при ГБП тяжелой степени статистически значимо снизилось среднее количество ишемических очагов, уменьшился общий объем повреждения. Ишемические очаги сохранились как в лобной так и в теменной доле, при достоверном уменьшении их количества и объема повреждения (рисунок 3).

Основная масса ишемических очагов располагалась субкортикально (81,8%), однако сохранялись и перивентрикулярные очаги (18,2%).

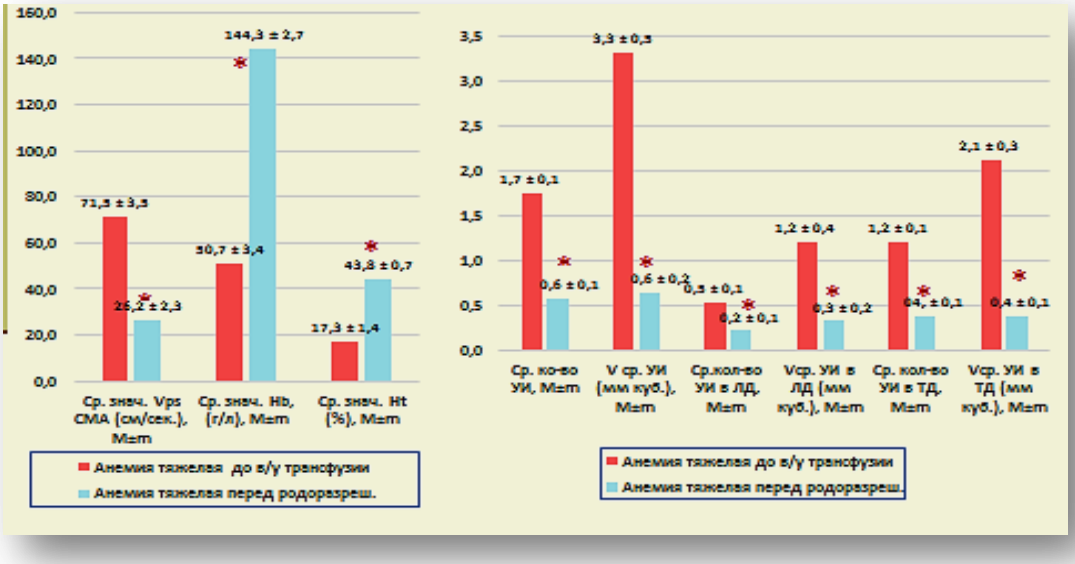

Рисунок 3 – Влияние внутриутробных внутрисосудистых гемотрансфузий на состояние ЦНС плода при ГБ тяжелой степени

При оценке состояния ЦНС плодов при ГБП средней степени тяжести после внутриутробных гемотрансфузий также установлено достоверное уменьшение количества ишемических очагов при полном исчезновении их в теменной доле и незначительным количеством и объемом в лобной доле (рисунок 4).

Причем все очаги у пациентов этой подгруппы располагались после гемотрансфузий субкортикально (100%), что более благоприятно в становлении постнатального неврологического статуса; в перивентрикулярной области ишемических очагов после лечения не было.

Таким образом, проведенные исследования доказывают положительное влияние внутриутробных внутрисосудистых гемотрансфузий на состояние ЦНС плодов при ГБП как тяжелой, так и средней степени тяжести.

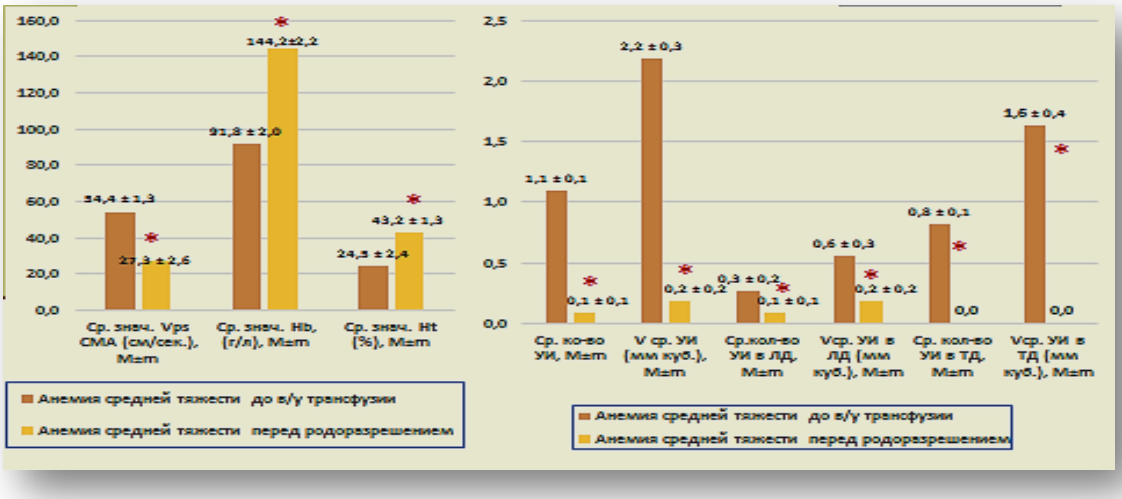

Рисунок 4 - Влияние внутриутробных внутрисосудистых гемотрансфузий на состояние ЦНС плода при ГБ средней степени тяжести

При оценке перинатальных исходов, было установлено, что сроки родоразрешения достоверно не различались при анемии средней и тяжелой степени. Не было различий в массе тела новорожденных и в оценке по шкале Апгар.

Уровень гемоглобина при рождении не имел статистической разницы у пациенток с анемией тяжелой и среднетяжелой степени, тогда как содержание билирубина в крови было значимо выше у новорожденных с ГБ тяжелой степени, что потребовало проведения обменно-заменного переливания крови (ОЗПК) этой категории больных (таблица 7).

Таблица 7 - Особенности лабораторного обследования и обменно-заменного переливания крови у новорожденных обследуемых групп

Изучаемый параметр	Основная группа по подгруппам		Основная группа вся (n=30)	Группа сравнения (n=15)
	1 подгруппа (анемия тяжелая) (n=19)	2 подгруппа (анемия средней тяжести) (n=11)		
Hb новорожденного, (г/л), M±m	100,68±3,22	113,91±7,05	105,53±3,43*	184,8±4,34
Ht новорожденного (%), M±m	29,65±1,87	32,05±2,36	30,53±1,46*	55,66±1,84
Bil общий новорожденного (мкмоль/л), M±m	134,38±7,93^	59,37±6,09	106,88±8,63*	31,53±1,76
ОЗПК %	100^	27,2	73,3*	0
Примечание: * различия статистически значимы между основной группой и группой сравнения, p<0,05, ^ различия статистически значимы между 1 и 2 подгруппой, p<0,05				

При исследовании состояния ЦНС новорожденных методом нейросонографии (НСГ) в 1 сутки неонатального периода отсутствие гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы (ГИП ЦНС) зафиксировано у 36,8% новорожденных с ГБ тяжелой степени и у 45,5% новорожденных с ГБ средней степени тяжести. У остальных новорожденных превалировали ГИП ЦНС 1 и 2 степени, как при ГБ тяжелой, так и среднетяжелой степени. Удельный вес тяжелых повреждений ЦНС был невысок, составив 15,8% при гемолитической болезни новорожденного (ГБН) тяжелой степени и 9,1% при ГБН средней степени тяжести (таблица 8).

Таблица 8 - Характеристика состояния ЦНС новорожденных обследуемых групп по данным НСГ

Изучаемый параметр	Основная группа по подгруппам		Основная группа вся (n=30)	Группа сравнения (n=15)
	1 подгруппа (анемия тяжелая) (n=19)	2 подгруппа (анемия средней тяжести) (n=11)		
Отсутствие ГИП ЦНС %	36,8	45,5	40,1*	80
ГИП ЦНС 1 ст. %	26,3	27,2	26,6*	13,3
ГИП ЦНС 2 ст. %	21,1	18,2	20,0*	6,7
ГИП ЦНС 3 ст. %	15,8^	9,1	13,3*	0
Примечание: * различия статистически значимы между основной группой и группой сравнения, p<0,05 ^ различия статистически значимы между 1 и 2 подгруппой, p<0,05				

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование и полученные результаты доказывают, что своевременное проведение внутриутробных внутрисосудистых гемотрансфузий при ГБП, с учетом повреждения головного мозга, позволяет существенно улучшить неврологический статус новорожденных, как при тяжелом, так и при среднетяжелом анемическом синдроме, что позволило нам оптимизировать алгоритм ведения беременности у пациенток с ГБП (рисунок 5).

Согласно клиническим рекомендациям всем пациенткам группы риска по гемолитической болезни плода (с резус-иммунизацией), начиная с конца II и на протяжении III триместра беременности проводится допплерометрия с определением Vps СМА. При определении ГБП легкой степени пациентке показано динамическое наблюдение за течением беременности.

При выявлении гемолитической болезни плода средней или тяжелой степени на основании проведенных нами исследований необходимо выполнить МРТ головного мозга плода и вычислить показатель R по предложенному правилу.

При $R \geq 0,5$ показано проведение внутриутробного внутрисосудистого переливания крови.

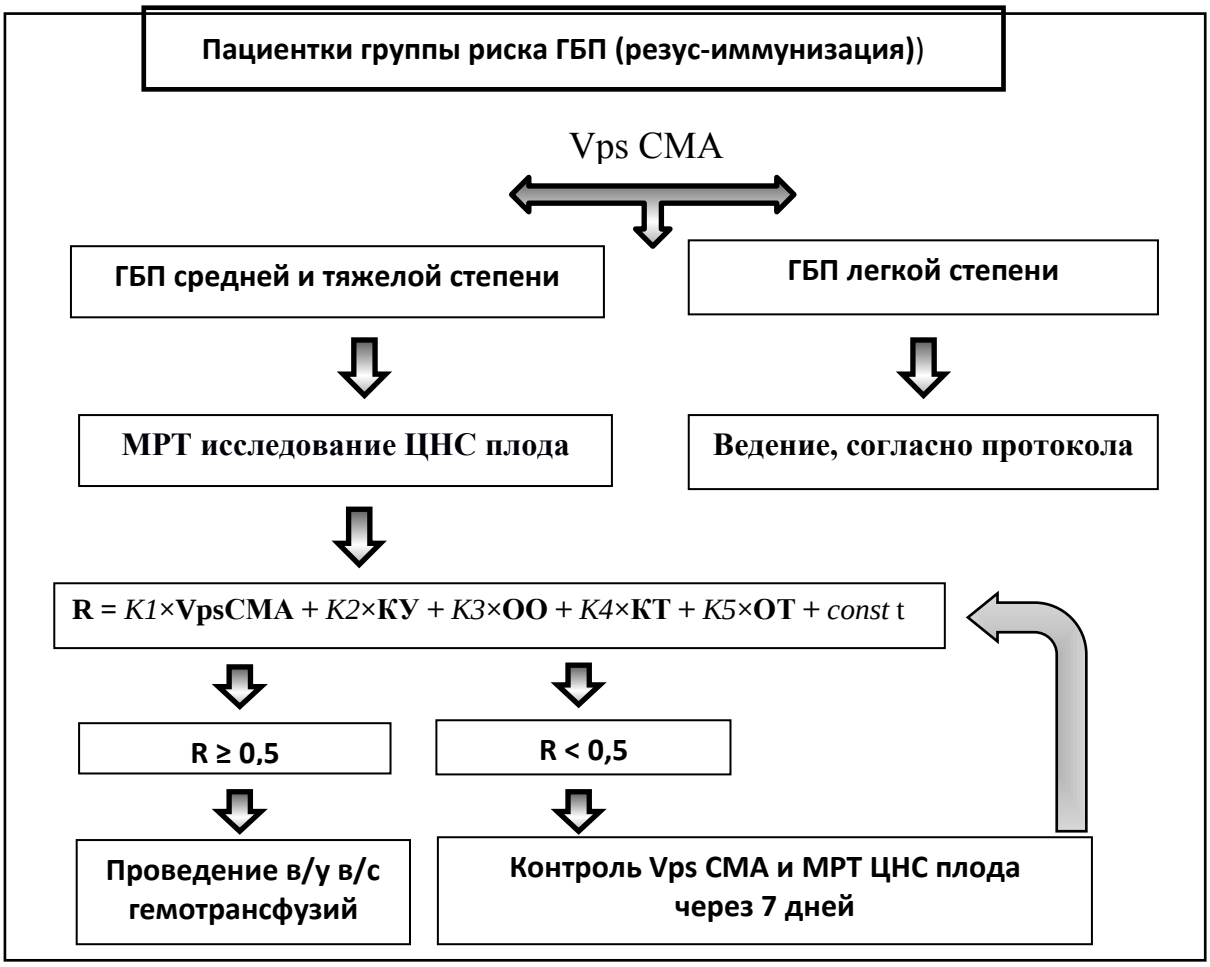

Рисунок 5 - Алгоритм ведения беременности у пациенток с ГБП

При R < 0,5 необходимо повторить исследование Vps CMA через 7 дней (согласно клиническим рекомендациям) в сочетании с МРТ головного мозга плода и рассчитать показатель R. При условии повышения этого показателя до 0,5 и более, показано проведение внутриутробной коррекции анемии, при сохранении R менее 0,5 продолжается динамическое наблюдение с еженедельным измерением Vps CMA (клинические рекомендации) и МРТ ЦНС плода с последующим родоразрешением в соответствие с акушерской ситуацией.

Разработанный на основе проведенного исследования алгоритм обследования пациенток с гемолитической болезнью средней и тяжелой степени является перспективным диагностическим методом, учитывая тот факт, что на основании оценки значимых критериев повреждения головного мозга плода (скорость кровотока в СМА на УЗИ, общее количество и объем ишемических очагов на МРТ), возможно рассчитать правило прогноза, реальным становится пролонгирование беременности до срока жизнеспособного плода и минимизация показаний к операции заменного переливания крови в неонатальном периоде.

Дальнейшие перспективы разработки темы связаны с более углубленным изучением состояния плодов с гемолитической болезнью по Rh-фактору, применением всех доступных методов диагностики, в том числе, с использованием магнитно-резонансной томографии, с организацией наблюдения, маршрутизации и лечения данной патологии. Целью развития темы будут являться снижение перинатальных потерь, улучшение качества жизни детей перенесших гемолитическую болезнь. В

дальнейшем предполагается оценка отдаленных исходов данной патологии и оценка миелинизации головного мозга у данного контингента пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с гемолитической болезнью плода имеет место большое количество беременностей (4 и более), из которых 66,7% прерываются абортами, что увеличивает риск развития гемолитической болезни плода и ухудшает перинатальный прогноз.

Магнитно-резонансные признаки пренатальных изменений центральной нервной системы плодов при гемолитической анемии, основанные на Т1-, Т2-взвешенных изображениях, импульсной последовательности DWI, характеризуются наличием участков ишемических повреждений с преимущественной локализацией в теменной области (56,7%).

2. При сравнении частоты встречаемости ишемических очагов относительно структур головного мозга выявлено, что как при тяжелой анемии, так и при анемии средней степени тяжести, основная масса ишемических очагов располагается в теменной доле (47,4% и 72,7% соответственно). Однако при анемии тяжелой степени в 47,4% случаев ишемические очаги располагаются как в лобной, так и в теменной доле одновременно, тогда как при анемии средней степени тяжести сочетанное расположение очагов встречается лишь в 9,1%. Решающим фактором, определяющим степень повреждения плода при гемолитической болезни, является как тяжесть анемического синдрома, так и выраженность ишемического поражения головного мозга, выявленная при проведении магнитно-резонансной томографии.

3. Проведенные исследования плодам с гемолитической болезнью средней и тяжелой степени и математическая обработка данных определили значимые критерии (скорость кровотока в средней мозговой артерии, общее количество и объем ишемических очагов ассоциированных с гемолитической анемией различной степени тяжести) и позволили разработать способ оптимизации показаний к внутриутробным внутрисосудистым гемотрансфузиям плоду при гемолитической болезни различной степени тяжести с учетом поражения его головного мозга. Это позволило пролонгировать беременность до срока жизнеспособного плода, минимизировать показания к операции заменного переливания крови в неонатальном периоде.

4. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга плода после лечения отражают уменьшение количества ишемических очагов на 92% и общего объема повреждения на 81% при гемолитической болезни средней степени тяжести; при тяжелой гемолитической болезни количество очагов снижается на 67%, общий объем повреждения на 92%, что позволяет пролонгировать беременность у пациенток с гемолитической болезнью средней и тяжелой степени до срока жизнеспособного плода и минимизировать показания к операции заменного переливания крови в неонатальном периоде.

5. По данным нейросонографии, в 1 сутки неонатального периода фиксируется отсутствие гипоксически–ишемических повреждений центральной нервной системы у 36,8% новорожденных с гемолитической болезнью тяжелой степени и у 45,5% новорожденных с гемолитической болезнью средней степени тяжести. У остальных новорожденных превалируют гипоксически–ишемические повреждения

центральной нервной системы 1 и 2 степени как при гемолитической болезни тяжелой, так и среднетяжелой степени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациенткам с резус-иммунизацией проводится допплерометрия с определением скорости кровотока в средней мозговой артерии. При определении гемолитической болезни плода легкой степени пациентке показано динамическое наблюдение за течением беременности.
2. При выявлении гемолитической болезни плода средней или тяжелой степени необходимо выполнить магнитно-резонансную томографию головного мозга плода и вычислить показатель R по предложенному правилу. При $R \geq 0,5$ показано проведение внутриутробного внутрисосудистого переливания крови плоду. При $R < 0,5$ необходимо повторить ультразвуковое исследование с изменением скорости кровотока в средней мозговой артерии через 7 дней (согласно клиническим рекомендациям) в сочетании с проведением магнитно-резонансной томографии головного мозга плода и рассчитать показатель R. При условии повышения этого показателя до 0,5 и более, показано проведение внутриутробной коррекции анемии, при сохранении R менее 0,5 продолжается динамическое наблюдение с еженедельным ультразвуковым исследованием и измерением скорости кровотока в средней мозговой артерии, согласно клиническим рекомендациям и проведение магнитно-резонансной томографии центральной нервной системы плода с последующим родоразрешением в соответствии с акушерской ситуацией.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1**. Берман, А.А. Магнитно-резонансная томография как метод исследования ЦНС у плода при иммунной водянке на фоне материнского зеркального синдрома /А.А.Берман, Н.В.Башмакова, Н.В.Косовцова//Уральский медицинский журнал.- 2016.- № 5. - С.49-55.**

2. Berman, A.A. Stroke in fetus with hemolytic disease/A.Berman, O.Lvova// Cerebrovascular Diseases.- 2017.- Vol.43.- P.45-46.

3. Берман, А.А. Применение магнитно-резонансной томографии для исследования центральной нервной системы у плодов с гемолитической болезнью, осложненной иммунной водянкой и развитием материнского зеркального синдром /А.А.Берман, Н.В.Башмакова, Н.В.Косовцова, И.Д.Щедрина //Проблемы репродукции.-2017.-№3.- С.95-100.

4. Берман, А.А. Роль магнитно-резонансной томографии в перинатальной оценке состояния центральной нервной системы плода, получившего внутриутробное переливание крови по поводу гемолитической болезни /А.А.Берман, Н.В.Башмакова, И.Д.Щедрина //Российский вестник акушера-гинеколога.- 2018.-№ 2.- С.77-81

5. Берман, А.А. Роль магнитно-резонансной томографии в перинатальной патоморфологической оценке состояния центральной нервной системы плода, получившего внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни/ А.А.Берман, А.В. Важенин, О.Н. Чернова, Н.В. Башмакова//Лучевая диагностика и терапия.- 2018.-№3.- С.36-42.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГБ	– гемолитическая болезнь
ГБП	– гемолитическая болезнь плода
ГБН	– гемолитическая болезнь новорожденного
ГБПН	– гемолитическая болезнь плода и новорожденного
ГИП ЦНС	- гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИАЖ	- индекс амниотической жидкости
ИКД	– измеряемый коэффициент диффузии
ИП	– импульсные последовательности
КТ	- количество участков ишемических повреждений в теменной доле
КФИ	- кардиофеморальный индекс
КУ	– общее количество участков ишемических повреждений головного мозга
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НСГ	- нейросонография
ОЗПК	- обменно-заменное переливание крови
ОО	– общий объем участков ишемических повреждений головного мозга
ОТ	- общий объем участков ишемических повреждений в теменной доле
ЦИ	– церебральная ишемия
ЦНС	– центральная нервная система
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ЯМР	- ядерно-магнитный резонанс
DWI	- диффузно-взвешенная визуализация
IR	- инверсия-восстановление
Vps СМА	– пиковая систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии плода
FSE	– Fast spin echo последовательности
SE	– spin echo последовательности

На правах рукописи

Берман Александр Александрович

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЛОДА НА ОСНОВЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЕГО ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ МЕТОДОМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Челябинск - 2019