ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЕРМОЛИНА ЮЛИЯ ВИКТОРОВНА

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ СО СПАСТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

14.01.08 – Педиатрия

14.01.11 – Нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Намазова-Баранова Л.С.

кандидат медицинских наук

Мамедъяров А.М.

Москва-2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ…….…….5
ВВЕДЕНИЕ……..…….…….6
Глава 1. РОЛЬ ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗОРНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ И ТРАКТОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ СТРУКТУРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬН ЫМИ ПАРАЛИЧАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)…….....12
1.1 Эпидемиология и медико-социальная значимость ДЦП у детей в современном мире. Показатели распространённости, заболеваемости и инвалидности……..…12
1.2 Современные возможности нейровизуализации в детской неврологии
1.2.1 Основные этапы развития головного мозга по данным МРТ. Роль методов нейровизуализации в оценке миелинизации церебральных структур……..…….…...16
1.2.2 Оценка задержки церебральной миелинизации по данным МРТ у детей с постгипоксическими состояниями, роль диффузионно-тензорной трактографии в оценке целостности и зрелости проводящих путей центральной нервной системы……..……..……21
1.3 Обзор характерных изменений при проведении МРТ в стандартных режимах, их диагностической значимости, чувствительности и специфичности при постгипоксических состояниях и ДЦП…..…….27
Глава 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…….....35
2.1 Дизайн исследования ……..……...… …..….35
2.2 Клиническая характеристика пациентов……...…...36
2.3 Методы исследования……..……..….38
2.4 Статистическая обработка результатов…….. ...42

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ……...…....44

3.1. Клиническая характеристика пациентов с детскими церебральными параличами, проходивших комплексную диагностику с применением методов нейровизуализации……...…….……...…....44

3.2. Клиническая оценка МРТ изменений у детей с церебральными параличами…….…….51

3.3 Количественная и качественная оценка состояния проводящих путей головного мозга с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии и трактографии у неврологически здоровых пациентов и детей со спастическими формами ДЦП……. .....……..……..55

3.3.1 Исследование кортикоспинальных проводящих путей у неврологически здоровых пациентов и детей со спастическими формами ДЦП..…….…..56

3.3.2 Исследование сенсорных проводящих путей у неврологически здоровых пациентов и детей со спастическими формами ДЦП…..…….....61

3.3.3 Исследование мозолистого тела у неврологически здоровых пациентов и детей со спастическими формами ДЦП ……...63

3.3.4 Сравнение количественных показателей ДТ-МРТ у пациентов со спастическими формами ДЦП……..…….65

3.3.5 Сравнение количественных показателей ДТ-МРТ у пациентов в зависимости от уровня больших моторных функций GMFCS…….….69

3.4 Исследование проводящих путей у неврологически здоровых пациентов……...78

3.5 Динамическое исследование проводящих путей у пациентов со спастическими формами ДЦП……..82

3.6 Клинический пример……...……89

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ…….…….…91

ВЫВОДЫ……...…...…102

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……....103

ПРИЛОЖЕНИЕ…….…….105

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….……..117

Список сокращений

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

ДЦП – детский церебральный паралич

ЗТЛ – задняя таламическая лучистость

КСТ – кортикоспинальный тракт

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТ – мозолистое тело

ОПЗ - отрицательная прогностическая значимость

ППЗ - положительная прогностическая значимость

ПЦИ – постцентральная извилина

СКД – средний коэффициент диффузии

ФА – фракционная анизотропия

ЦНС – центральная нервная система

DEHSI - diffuse excessive high signal intensity

GMFCS (GrossMotorFunctionClassificationSystem) – система оценки больших моторных функций у пациентов с ДЦП

PWML - punctate white matter lesions

ВВЕДЕНИЕ

Детский церебральный паралич (ДЦП), согласно современным представлениям, это группа стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, которые приводят к ограничению функциональной активности и двигательным нарушениям, обусловленным непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга у внутриутробного или новорожденного ребенка. Частота встречаемости ДЦП, по данным различных авторов, сохраняется на уровне 2-3,6 случаев на 1000 новорожденных, причем с применением современных технологий интенсивной терапии глубоконедоношенных детей на фоне снижения смертности растет процент детей с выходом в неврологический дефицит и ДЦП [5,1,30,41].

До настоящего времени крайне актуальным является изучение диагностических и прогностических маркеров ДЦП, а также развитие методов, способствующих уточнению реабилитационного потенциала больных с целью выработки индивидуальной программы восстановления. Это связано с крайней гетерогенностью ДЦП, касающейся как тяжести клинических проявлений и патоморфологического субстрата, так и прогноза в отношении восстановления функций [32,68,52].

В рутинной клинической практике для выявления структурных изменений головного мозга при ДЦП (участков лейкомаляции и повреждения серого вещества, мальформаций и пороков развития, диффузной и локальной атрофии, изменения ликворопроводящей системы) наиболее часто применяется МРТ в стандартных режимах. Однако в литературе неоднократно обсуждались возможные проблемы, связанные с низкой чувствительностью и специфичностью изменений, выявляемых на стандартных МР-томограммах, их неясное прогностическое и диагностическое значение, нередко возникающие трудности в интерпретации полученных результатов, отсутствие точных данных об

этиопатогенетических механизмах формирования визуализируемых изменений [62,61,76,38,21, 117,40].

Одним из интенсивно развивающихся методов нейровизуализации в педиатрии является диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография и трактография (ДТ-МРТ) – методика, позволяющая выявлять минимальные изменения проводников головного мозга путем оценки таких показателей, как фракционная анизотропия (ФА) и средний коэффициент диффузии (СКД) [89,98,86].

В проведённых к настоящему времени работах с применением этого метода получены неоднозначные и даже противоречивые результаты в отношении диагностических и прогностических возможностей ДТ-МРТ, а также правомочности проведения клинико-нейровизуализационных сопоставлений [20,85,74].

Следует отметить, что в настоящее время в отечественной литературе не существует единого методического подхода к проведению ДТ-МРТ и трактографии в диагностике спастических форм ДЦП у детей, отсутствуют сведения по изучению количественных показателей (фракционной анизотропии и среднего коэффициента диффузии) структур головного мозга при постгипоксических патологиях и в норме. Кроме того, на сегодняшний день остаются недостаточно изученными и актуальным вопросом оценка степени деструкции моторных и сенсорных проводящих путей, структур мозолистого тела при различных формах ДЦП.

Цель исследования: установить характер структурных изменений с оценкой состояния проводящих путей белого вещества головного мозга с помощью структурной МРТ и диффузионно-тензорной (ДТ-МРТ) и трактографии и определить их место в алгоритме нейровизуализации у детей со спастическими формами церебрального паралича.

Задачи исследования:

1. Измерить количественные показатели диффузионно-тензорной МРТ у неврологически здоровых детей и у пациентов 1,5 – 17 лет со спастическими формами ДЦП для создания отечественной референсной базы данных.[1]
2. Сравнить количественные показатели диффузионно-тензорной МРТ у неврологически здоровых детей и у пациентов с одно- и двусторонними спастическими формами ДЦП и оценить эффективность этого метода в выявлении изменений вещества головного мозга на микроструктурном уровне.
3. Провести клинико-визуализационные сопоставления неврологического дефицита у детей со спастическими формами ДЦП (по данным МРТ головного мозга, ДТ-МРТ и трактографии) с уровнем общего моторного развития по шкале GMFCS.
4. Разработать алгоритм диагностики (нейровизуализации) и прогностические критерии дальнейшего моторного развития детей со спастическими церебральными параличами по данным ДТ-МРТ и трактографии.

Научная новизна

Впервые в российской педиатрической практике определены референсные значения и создана база количественных показателей диффузионно-тензорной МРТ и трактографии у неврологически здоровых детей и пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича.

Впервые в России установлены диагностические диапазоны и прогностические критерии показателей фракционной анизотропии головного мозга в норме и при патологических изменениях, которые позволяют оценивать степень выраженности повреждения проводящих путей. Впервые

[1] Дети до 1,5 лет (за исключением небольшой выборки недоношенных детей) в исследование не включались в связи с незрелой структурой мозга вследствие незавершенной миелинизации.

выявлено снижение темпов миелинизации по показателю фракционной анизотропии у детей с церебральными параличами, по сравнению с группой неврологически здоровых детей.

Впервые определены статистически значимые различия количественных показателей ДТ-МРТ и трактографии у пациентов с одно- и двусторонними спастическими формами ДЦП по ходу двигательных, сенсорных и комиссуральных проводящих путей.

Впервые проведена оценка количественных и качественных показателей ДТ-МРТ в диагностике микроструктурных повреждений головного мозга, выявленные изменения сопоставлены с неврологическим дефицитом с использованием шкалы GMFCS, что позволяет спрогнозировать дальнейшее моторное развитие ребенка с ДЦП.

Впервые предложено использовать результаты ДТ-МРТ в качестве прогностического критерия поражения проводящих путей у пациентов с ДЦП, клинически проявляющегося нарастанием моторного дефицита.

Впервые проведена оценка взаимосвязи между гестационным возрастом у пациентов с ДЦП при рождении и степенью последующих нарушений головного мозга на микроструктурном уровне, на основе которой предложен алгоритм и показания к проведению диффузионно-тензорной МРТ у детей первого полугодия жизни.

Практическая значимость

Создана отечественная база значений количественных показателей диффузионно-тензорной МРТ, определены показатели коэффициента фракционной анизотропии головного мозга в норме и при постгипоксических повреждениях у пациентов с ДЦП, готовая к широкому внедрению в клиническую практику.

Проведена оценка микроструктурных изменений проводящих путей головного мозга у пациентов с ДЦП для выявления микроструктурных изменений с помощью диффузионно-тензорной МРТ и трактографии, что позволяет оценить степень неврологического дефицита.

Сформулированы практические рекомендации по применению методики диффузионно-тензорной МРТ и трактографии для повышения эффективности диагностики постгипоксических состояний и предложены критерии прогнозирования моторного дефицита по количественным показателям ДТ-МРТ у пациентов со спастическими формами ДЦП.

Предложен усовершенствованный алгоритм нейровизуализации, сформулированы рекомендации по оптимизации сроков проведения ДТ-МРТ и дальнейшего динамического наблюдения с проведением повторных исследований у детей со спастическими формами ДЦП и у недоношенных пациентов.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования используются при оказании медицинской помощи пациентам с ДЦП в отделении восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы, отделении восстановительного лечения детей с перинатальной патологией и в отделении психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России. Также результаты исследования и методики внедрены в стандартный протокол исследования МРТ головного мозга у детей с постгипоксическими состояниями и используются в практической работе отдела лучевой диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России.

Апробация результатов работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 7-ом Европейском конгрессе педиатров «7th Europediatrics» (Флоренция, 2015г.), XIX-ом Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы в педиатрии» (Москва, 2016г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, входящих в список рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 рисунками, 19 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, 2 приложений. Библиографический указатель содержит 121 источник, из которых 19 отечественных и 102 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и медико-социальная значимость ДЦП у детей в современном мире. Показатели распространённости, заболеваемости и инвалидности.

Органические поражения центральной нервной системы являются одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии, что обусловлено высокими показателями заболеваемости и частым развитием стойкой инвалидизации, затрудняющей развитие, обучение и социальную адаптацию детей. Инвалидность является основным показателей, наряду с заболеваемостью, распространённостью и смертностью, демонстрирующим уровень состояния здоровья как всего населения, так и отдельных его категорий [19]. Инвалидность детского населения является особенно важной проблемой, поскольку она неразрывно связана не только с имеющимся функциональным дефектом, но накладывает отпечаток на возможности физического и умственного развития, возможности обучения и социального становления индивидуума и снижение трудового, интеллектуального, репродуктивного потенциала общества в целом [9,2,10]. Инвалидность в детском возрасте определяют как стойкую социальную дезадаптацию, возникшую вследствие хронического заболевания или патологического состояния, резко ограничивающую возможность включения ребёнка в воспитательные и педагогические процессы. Важным следствием инвалидности детского возраста является необходимость постоянного ухода или надзора за больным ребёнком, что имеет большое количество негативных социальных последствий [13,11].

По данным ВОЗ, нервно-психические заболевания и врождённые аномалии развития нервной системы составляют до 70% в структуре детской инвалидности в мире [4]. Инвалидность вследствие патологии нервной системы в 2013 г. в России составила 22,6% среди всех причин инвалидности детского населения [8]. По данным Т.А. Акопян (2008), дети в возрасте от 0

до 3 лет составляют 52,4-73,9% от общего числа детей-инвалидов вследствие патологии нервной системы, что обусловлено большой распространённостью среди детей данной возрастной категории последствий перинатального органического поражения ЦНС. К ним относится ряд состояний и заболеваний головного, спинного мозга и периферической нервной системы, объединённых в одну группу на основании временного фактора – возникновения во время перинатального периода развития. Среди причин перинатального поражения нервной системы ведущее значение принадлежит внутриутробной и интранатальной гипоксии плода, механической травматизации во время родов [18], а также инфекционным, токсическим и метаболическим факторам [17]. Частота развития всех форм перинатального поражения нервной системы у детей раннего возраста составляет 715 на 1000, по данным зарубежных авторов – 6 на 1000 у доношенных и 33-70% у недоношенных новорождённых [17, 42].

В соответствие с классификацией Российской ассоциации перинатальной медицины, предложенной в 2005 году, выделяют следующие клинико-патогенетические варианты перинатального поражения нервной системы: 1) последствия церебральной гипоксии-ишемии и внутричерепного кровоизлияния различной степени тяжести; 2) последствия внутричерепной родовой травмы; 3) последствия перинатальных дисметаболических и токсико-метаболических нарушений, а также последствия перинатальных инфекционных поражений [12]. Важно отметить, что из данной классификационной категории исключены генетические болезни и врождённые пороки развития. Клиническая классификация перинатальной патологии центральной нервной системы (ЦНС) у детей выделяет следующие состояния: гипертензионно-гидроцефальный синдром, синдром гипер- и гиповозбудимости, синдром минимальной мозговой дисфункции, цереброастенический и судорожный синдромы, синдром двигательных расстройств и детский церебральный паралич (ДЦП) [5, 16].

ДЦП является ведущей причиной инвалидности детского населения. В структуре первичной инвалидности вследствие патологии нервной системы на долю данного заболевания приходится не менее 70% всех случаев. Другие, более редкие причины детской инвалидности – синдром двигательных расстройств (7,9%), эпилепсия (6,9%), последствия инфекционных воспалительных заболеваний (5,6%) и другие причины [1].

Под термином ДЦП понимают непрогрессирующее заболевание центральной нервной системы, возникающее на ранних тапах жизни вследствие поражения нервной системы, проявляющиеся преимущественно двигательными и другими неврологическими нарушениями [3,35]. В соответствии с определением, предложенным М. Вах и соавторами (2005), ДЦП – группа непрогрессирующих поражений головного мозга, возникших во время развития внутриутробного и/или новорожденного ребёнка и проявляющиеся расстройством движений и позы, а также вариабельным набором других неврологических нарушений. По мнению Л.О. Бадаляна и соавторов (1988), именно двигательные нарушения (параличи, парезы, расстройства координации и позы, дистонические феномены) составляют «ядро» клинической картины ДЦП. Важнейшей характеристикой ДЦП является также отсутствие прогрессирования, то есть данное заболевание представляет собой резидуальное состояние, несмотря на наблюдаемое во многих случаях изменение клинической картины с возрастом, что определяется как псевдопроцессуальность и обусловлено сочетанием патологического процесса с естественными изменениями структурно-функционального состояния головного мозга во время его развития.

В европейских странах заболеваемость ДЦП варьирует в пределах 1,04-2,52 на 1000 живых новорождённых, в Австралии составляет 2,77 на 1000 [114], в США – 3,6 на 1000 [120]. По данным крупного мета-анализа, объединившего результаты 49 эпидемиологических исследований, заболеваемость ДЦП в мире составляет 2,11 на 1000 родившихся живыми [82]. Показатель заболеваемости ДЦП в России значительно превышает

приведённые выше значения и составляет 5-9 на 1000 детей в год. Ежегодно в нашей стране регистрируется не менее 6 000 больных ДЦП, а общее число больных данным заболеванием составляет около 150 000. Уровень первичной инвалидности вследствие ДЦП в нашей стране составляет 6,8-8,9 на 1000 населения [1]. Большинство авторов отмечают неуклонное увеличение заболеваемости ДЦП, увеличение частоты встречаемости его тяжёлых форм, что до настоящего времени не нашло адекватного объяснения [42,30,82].

ДЦП является достаточной гетерогенным состоянием как с патогенетической точки зрения, так и с позиций тяжести инвалидизации и степени социальной дезадаптации больных детей [5,7]. Выделяют 4 основных клинических варианта ДЦП: спастический, дискинетический, атаксический и смешанный, каждый из этих вариантов включает несколько подтипов [33]. Наиболее распространёнными клиническими формами ДЦП являются спастическая диплегия (34%), гемипаретическая форма (26,4%), двойная гемиплегия (17,2%), реже встречаются другие варианты - атонико-астатическая форма (10,4%), гиперкинетическая (9,2%) и смешанная формы (2,8%)[6]. По данным крупного международного европейского исследования, включившего 317 детей с ДЦП из разных стран, наиболее распространёнными клиническими вариантами (формами) заболевания являются спастическая диплегия (49%) и гемиплегия (33%), реже встречаются спастическая тетраплегия (3%), атаксическая (12%) и дискинетическая формы (3%) [26]. От формы заболевания зависит и тяжесть неврологического дефицита. Так, выраженные нарушения ходьбы наблюдаются у 59% пациентов с дискинетической формой, 43% больных с диплегией, 10% детей с атаксией и лишь у 3% больных с монопаретической формой заболевания [26].

1.2 Современные возможности нейровизуализации в детской неврологии

1.2.1 Основные этапы развития головного мозга по данным МРТ. Роль методов нейровизуализации в оценке миелинизации церебральных структур

В течение последних нескольких десятилетий, благодаря активному внедрению в клиническую практику и научные исследования методов нейровизуализации, стала возможной прижизненная оценка структурно-функционального состояния нервной системы у детей всех возрастов, начиная с внутриутробного периода развития. Данные, полученные при проведении нейровизуализационных исследований, существенно дополнили традиционные представления, основанные на применении классических морфологических методов. С помощью нейровизуализации, в первую очередь магнитно-резонансной томографии (МРТ), стало возможным изучение основных этапов созревания головного мозга в динамике, сопоставление морфологических и морфометрических данных с особенностями психоречевого и двигательного развития ребёнка, а также проведение клинико-нейовизуализационных исследований. Методы нейровизуализации играют существенную роль в диагностике заболеваний нервной системы в детском возрасте, что необходимо для правильного определения лечебной тактики и разработке программ медико-социальной реабилитации [32,68,54,45].

В большом количестве крупных исследований показано, что изменение объёма головного мозга происходят на протяжении всей жизни человека. У детей в возрасте до 9 лет наблюдается увеличение объёма со скоростью около 1% в год, второй писк роста объёма мозга приходится на возраст между 13 и 25 годами. У взрослых после 35 лет объём мозга уменьшается в среднем на 0,2% в год, а после 60 лет – на 0,5% в год [97,50]. Максимального

объёма головной мозг достигает к возрасту 10-11 лет у девочек и 14-15 лет у мальчиков, однако уже к возрасту 7 лет объём головного мозга достигает 90-95% от максимального в течение жизни у данного индивидуума, то есть наиболее интенсивный рост головного мозга приходится на первые годы жизни (X. Hua et al., 2009). При оценке морфометрических показателей в процессе развития головного мозга большинство исследователей отмечают несколько характерных закономерностей: межиндивидуальная изменчивость (максимально выражена в раннем детском возрасте), неравномерный рост различных структур, а также серого и белого вещества, гендерные различия, заключающиеся в больших размерах основных структур и мозга в целом у лиц мужского пола (в среднем, на 10%) и обратная закономерность в детском возрасте, обусловленная более ранним пубертатным скачком роста у девочек [68,105,55,99]. Эти закономерности необходимо учитывать при разработке нормативных данных и оценке патологических изменений.

Одним из важнейших процессов созревания и развития головного мозга является процесс миелинизации. Миелин представляет собой спиралевидную оболочку аксонов в центральной и периферической нервной системе, имеет сложный биохимический состав и большое количество функций, среди которых наибольшее значение имеют электрическая изоляция аксонов. Формирование миелина и миелинизация основных проводящих путей головного мозга происходят на разных этапах развития ребёнка; данный процесс может существенно меняться при целом ряде заболеваний, таких как ДЦП, наследственные лейкодистрофии, демиелинизирующие заболевания [116,98]

Установлено несколько основных закономерностей миелинизации проводящих структур головного мозга в процессе нормального развития ребёнка [31,102,48]:

1. Начало миелинизации совпадает со временем начала активного функционирования конкретного проводящего пути;

2. Процесс миелинизации направлен по ходу следования нервных импульсов;

3. Миелинизация чувствительных проводящих путей начинается и завершается раньше, чем миелинизация двигательных проводящих путей, а миелинизация проводников первичных зон коры раньше, чем миелинизация ассоциативных зон;

4. В большинстве случаев миелинизация происходит в направлении от каудальных к ростральным зонам и от глубинных к конвекситальным зонам головного мозга.

Миелинизация начинается со второго триместра беременности и активно продолжается в течение первых двух лет жизни ребёнка, однако процессы миелинизации продолжаются вплоть до возраста 30-40 лет. Миелинизация передних отделов внутренней капсулы и ствола мозга происходит в течение третьего триместра беременности, миелинизация задних отделов внутренней капсулы начинается с 32-ой недели эмбрионального развития [111]. С учётом различий временных паттернов миелинизации проводящих путей нервной системы, выделяют несколько этапов: М1 или первичная миелинизация завершается к 29-ой неделе развития и соответствует миелинизации ствола, ножек мозга, червя мозжечка, зрительного перекрёста; М2 и М3 соответствует миелинизации лучистого венца и задней ножки внутренней капсулы соответственно и завершаются к 34-36-ой неделям развития; миелинизация М4 соответствует миелинизации передней ножки внутренней капсулы и завершается к 6 месяцам жизни ребёнка. Оценка задержки сроков миелинзации имеет большое значение для определения степени тяжести гипоксически-ишемического повреждения головного мозга [14].

Для оценки миелинизации церебральных структур могут быть использованы различные режимы МРТ, такие как Т1- и Т2-ВИ (взвешенное изображение), режим с подавлением сигнала свободной воды (FLAIR, от англ. - Fluid-attenuated Inversion Recovery Sequence), диффузионно-

взвешенное изображение (ДВИ), диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ) и трактография и МР-спектороскпия.

На Т1-ВИ белое вещество новорождённых имеет гипоинтенсивный сигнал, за исключением проводников спинного мозга, ствола и заднего бедра внутренней капсулы, которые миелинизированы к моменту рождения. В течение последующих нескольких месяцев наблюдается увеличение интенсивности сигнала от сенсомоторных и зрительных путей, подкоркового белого вещества лобной, теменной и височной долей [24,48]. Средние сроки миелинизации, по данным режима Т1-ВИ, составляют: 0-1 месяц для средних ножек мозжечка и заднего бедра внутренней капсулы, 2-3 месяца с момента рождения для переднего бедра внутренней капсулы, 2-4 месяца для полуовальных центров, 4-6 месяцев для колена мозолистого тела, 3-5 месяцев для глубокого белого вещества и 4-7 месяцев для субкортикальных отделов затылочных долей. К концу первого года жизни ребёнка миелиниация завершается практически во всех областях головного мозга, за исключением подкоркового белого вещества переднемедиальной части лобной доли, которая может оставаться изоинтенсивной в режиме Т1 в течение двух лет жизни ребёнка. Увеличение интенсивности сигнала в режиме Т1 происходит преимущественно вследствие увеличения содержания холестерина и цереброзидов в составе миелина. У доношенных новорождённых белое вещество имеет гиперинтенсивный сигнал в режиме Т2-ВИ, за исключением миелинизированных к рождению областей. По данным режима Т2-ВИ миелинизация церебральных структур происходит несколько позже, чем по данным режима Т1-ВИ [48].

В настоящее время для изучения процессов миелинизации активно используется ДТ-МРТ, позволяющая оценить диффузию молекул воды вдоль миелиновых оболочек и, таким образом, получить информацию о структурной целостности белого вещества. Метод основан на измерении величины и направления диффузии молекул воды в веществе мозга и позволяет создать трёхмерную реконструкцию волокон белого вещества. С

помощью метода рассчитывают показатель фракционной анизотропии (ФА) – величину, характеризующую направленную организацию структур головного мозга и зависящую от количества и ориентации проводящих трактов белого вещества головного мозга. ФА определяется как магнитуда направлений диффузии воды в трехмерном пространстве. Высокое значение ФА характерно для миелинизированных волокон вследствие плотного расположения волокон и наличия структурной когерентности, что определяет преимущественную диффузию молекул воды вдоль, а не поперёк волокон [56, 77, 86, 89, 98]. Соответственно, чем ниже показатель ФА, тем незавершеннее миелинизация.

В белом веществе, содержащем большое количество миелина, анизотропия больше, чем в сером веществе. Показано, что у животных с генетически детерминированным нарушением образования миелина наблюдается снижение анизотропии белого вещества [115]. Таким образом, по мере миелинизации наблюдается повышение анизотропии диффузии, что обусловлено уменьшением размеров внеклеточного пространства, а также появлением гидрофобных слоёв миелина, что ограничивает диффузию воды. Установлено, что увеличение анизотропии диффузии в развивающемся мозге наблюдается еще до выявляемой гистологическими методами миелинизации, что, предположительно, связано с увеличением количества отростков олигодендроцитов и интенсивным синтезом интрааксональных белков [24, 109]. Показана возможность применения ДТ-МРТ для оценки миелинизации церебральных структур у внутриутробного ребенка: повышение ФА наблюдается в области пирамидных трактов с 23-ей недели гестации, далее – в области зрительного перекрёста и мозолистого тела [121]. Увеличение показателя ФА у здоровых детей наблюдается вплоть до возраста 5-6 лет в таких регионах головного мозга, как мозолистое тело, верхний и нижний продольные пучки, поясная извилина и гиппокамп [109], что свидетельствует о продолжающихся процессах миелинизации.

1.2.2 Оценка задержки церебральной миелинизации по данным МРТ у детей с постгипоксическими состояниями, роль диффузионно-тензорной МРТ и трактографии в оценке целостности и зрелости проводящих путей центральной нервной системы

В последние годы в мире проведено значительное количество исследований, посвящённых возможностям применение ДТ-МРТ у детей с постгипоксическими состояниями, в т.ч. и с ДЦП, основная цель которых – уточнение патофизиологических механизмов развития двигательных и других нарушений, проведение клинико-нейровизуализационных сопоставлений, изучение изменения миелинизации и структуры основных проводящих путей в динамике, разработка алгоритма оценки эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий и изучение их влияние на структурное состояние головного мозга, разработка прогностических биомаркёров заболевания. Необходимость использования данного метода обусловлена потребностью в увеличении чувствительности и специфичности рутинных методик МРТ, которые в части случаев не позволяют выявить субстрат неврологического дефицита и обладают низкими прогностическими возможностями в отношении возможности функционального восстановления [51,73, 65,81,94,20,85,29; 74].

Возможность применения ДТ-МРТ для выявления структурных изменений основных церебральных проводящих путей убедительно показана в нескольких исследованиях, включавших детей с ДЦП разного возраста и с различной выраженностью клинической симптоматики. По данным R. Trivedi и соавт. (2010), значение ФА моторных и сенсорных проводящих путей статистически значимо коррелирует с тяжестью неврологического дефицита по шкале Gross Motor Function Classification System (GMFCS), что подтверждает патогенетическую значимость повреждений белого вещества при ДЦП. По данным другого исследования, включившего 43 пациента с ДЦП (средний возраст – 12 лет), с клинической оценкой двигательных

нарушений статистически значимо коррелирует показатели ФА кортикоспинальных трактов (в области заднего бедра внутренней капсулы) и мозолистого тела, а также (в меньшей степени) таламокортикальных чувствительных проводящих путей [65]. Также показано, что тяжесть двигательных нарушений при ДЦП коррелирует со снижением ФА кортикоспинальных трактов на уровне варолиева моста [44]. С другой стороны, D.W. Rha и соавт. (2012), при обследовании 19 детей с двусторонним спастическим парапарезом выявили, что значения ФА кортикоспинальных и сенсорных путей не коррелирует с тяжестью неврологического дефицита по шкале GMFCS и в группах пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью выраженности неврологического дефицита значения ФА и коэффициента диффузии статистически значимо не различаются. В то же время у детей с выраженным неврологическим дефицитом наблюдается статистически значимое уменьшение количества и объёма волокон. Авторы предполагают, что именно эти показатели, а не ФА, позволяют наиболее точно оценить степень поражения проводящих путей [88]. Некоторые авторы предполагают, что более точным индикатором моторного дефицита у детей с диплегической формой ДЦП является снижение ФА волокон мозолистого тела, а не кортикоспинальных трактов, особенно в отношении тонких мануальных навыков и точности выполнения тонких дифференцированных движений [60]. Эти данные позволяют по-новому взглянуть на патофизиологические аспекты двигательного дефицита при ДЦП в контексте полушарной коннективности. В ряде исследований показано, что у детей с ДЦП и перивентрикулярной лейкомаляцией и двигательными нарушениями наблюдается структурное поражение не только моторных путей, но и других проводников головного мозга, что предполагает сложность поражения и может оказывать влияние на индивидуальный реабилитационный потенциал. По данным G.G. Fan и соавт. (2006), у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией не наблюдается изменений, по данным ДТ-МРТ, в таких структурах, как переднее бедро внутренней капсулы,

стволовая часть пирамидного пути, средние ножки мозжечка, наружная капсула, а наиболее выраженное поражения захватывает заднее бедро внутренней капсулы, дугообразный пучок, заднюю таламическую лучистость и мозолистое тело. У детей с более выраженным двигательным неврологическим дефицитом наблюдается распространённое поражение белого вещества большого количества проводящих путей, в частности, не только кортикоспинальных трактов, но и мозолистого тела, зрительной и таламической лучистости, дугообразного пучка, верхнего и нижнего продольного пучка [103]. Таким образом, метод ДТ-МРТ позволяет выявить микроструктурные изменения проводящих путей головного мозга, играющие ведущую роль в развитии неврологического дефицита.

Установлено, что ДТ-МРТ может быть использована для уточнения морфо-функционального субстрата различных, в том числе и клинически стёртых нарушений, которые нередко регистрируются в подростковом возрасте у детей с низкой массой тела при рождении. В исследование, проведённое J. Scranes и соавт. (2007), было включено 34 ребёнка в подростковом возрасте с массой тела при рождении менее 1500 г. Значения ФА различных проводящих путей головного мозга сравнивались с нормативными значениями, полученными при обследовании сопоставимой по возрасту и полу группой здоровых детей. Установлено, что у детей с низкой массой тела при рождении в подростковом возрасте наблюдается уменьшение ФА в наружной капсуле, заднем бедре внутренней капсулы и нижнем пучке, коррелирующее с дефицитом зрительного внимания и нарушениями зрительного восприятия; снижение ФА в наружной капсуле и среднем верхнем пучке, коррелирующее с оценкой интеллектуальных способностей. У детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью выявлено статистически значимое снижение ФА в верхнем пучке. Таким образом, ДТ-МРТ может быть использована для выявления морфофункционального субстрата тонких нейропсихологических нарушений [96]. В других исследованиях показано, что задержка психического развития

при ДЦП и перивентрикулярной лейкомаляции в большей степени связана с массивностью поражения белого вещества, чем с поражением конкретных стратегических зон мозга, участвующих в реализации когнитивных функций. Так, по данным S. Wang и соавт. (2013), у детей с ДЦП (средний возраст – 16 месяцев) оценка с использованием специальных шкал детских познавательных функций статистически значимо коррелирует с ФА в таких проводящих структурах, как кортикоспинальные тракты, дугообразный пучок, семиовальный центр, продольные пучки, мозолистое тело, таламическая лучистость, средние мозжечковые ножки [113].

В нескольких исследованиях убедительно показана прогностическая роль ДТ-МРТ у детей с высоким риском ДЦП, недоношенных детей с критически низкой массой тела при рождении и гипоксией во время родов [92]. J. Rose и соавторы (2007) при обследовании 24 недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении выявили, что низкое значение ФА в области заднего бедра внутренней капсулы на момент рождения является статистически значимым предиктором развития ДЦП. Так, в группе 14 пациентов со сниженной ФА диагноз ДЦП в последующем был установлен в 10 случаях, в то время как ни у одного новорожденного с нормальной ФА не отмечалось неврологического дефицита. Кроме того, значение ФА при рождении также позволяло определить степень выраженности неврологических нарушений, в связи с чем, данный нейровизуализационный показатель может, вероятно, использоваться в качестве предиктора тяжести ДЦП [90]. Сходные данные были получены и в исследовании A. Murakami и соавт. (2008). При обследовании 10 недоношенных детей (средний возраст на момент включения в исследование – 19 месяцев) с экстремально низкой массой тела была выявлена статистически значимая корреляция между значением ФА кортикоспинального тракта и тяжестью двигательных нарушений в отдаленные сроки. Авторами было показано, что значение ФА менее 0,5 является предиктором плохого двигательного развития. Подтверждением прогностического значения показателя ФА являются также

результаты исследования N.A. Ludeman и соавторов (2008): низкое значение ФА, по данным цитируемой работы, является статистически значимым предиктором резидуального моторного дефицита у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении и наличием очагов перивентрикулярной лейкомаляции. По данным A.H. Hoon и соавторов (2009), наибольшей чувствительностью в отношении моторного дефицита обладает ФА таламокортикальных, а не кортикоспинальных путей, коррелирующая с тяжестью двигательных нарушений, выраженностью спастичности и наличием нарушений глубокой чувствительности. ДТ-МРТ может также быть использована в качестве прогностического маркёра формы ДЦП при использовании такого показателя как асимметрия ФА кортикоспинальных путей при рождении. При обследовании 23 новорождённых с перивентрикулярными геморрагическими очагами J. Rose и соавт. (2015) выявили, что индекс асимметрии ФА кортикоспинальных путей в области заднего бедра внутренней капсулы более 0,5 является статистически значимым предиктором развития двухсторонних двигательных нарушений.

В настоящее время различные методики нейровизуализации используются для изучения структурно-функциональных особенностей головного мозга у детей первых лет жизни для оценки патологического субстрата, лежащего в основе различных клинических форм ДЦП [92]. Так, показано, что при формах с преобладанием двигательных нарушений в виде парезов и параличей, наиболее значимые изменения при проведении ДТ-МРТ обнаруживаются в заднем бедре внутренней капсулы, что отражает повреждение проходящего там кортикоспинального тракта [29,74]. При гиперкинетической форме, по данным B.H. Park и соавт. (2014), значение ФА кортикоспинальных путей не меняется, однако выявляется выраженное повреждение верхнего продольного пучка, одной из комиссур мозга. Подтверждением целостности пирамидных трактов при гиперкинетической форме заболевания также являются нормальные значения времени центрального моторного проведения по данным транскраниальной

магнитной стимуляции. У детей с данной формой ДЦП также наблюдается снижение объёма гиппокампа и парагиппокампальной извилины по данным воксел-ориентированной МР-морфометрии. Патологическим субстратом отмеченных изменений при развитии гиперкинезов являются очаги поражения (ишемия или кровоизлияние) в области базальных ганглиев (скорлупа или бледный шар), выявляемые при проведении нейровизуализации у половины больных [84].

В нескольких исследованиях предлагается использование ДТ-МРТ для оценки эффективности терапии, а также в качестве предиктора эффективности различных терапевтических методов воздействия. Целью исследования, проведённого S.K. Chaturvedi и соавт. (2013) было сравнение влияния физиотерапевтического лечения совместно с терапией препаратами ботулинического токсина по сравнению только с традиционным физиотерапевтическим лечением у 36 пациентов со спастической диплегией на показатели ФА. Было показано, что в обоих группах при 6-месячном наблюдении наблюдается увеличение показателя ФА основных моторных и сенсорных проводящих путей, однако статистически значимых клинических и нейровизуализационных различий между группами обнаружено не было. Возможность нейропластических изменений при проведении реабилитационных мероприятий показана также в исследовании [107]. Авторы выявили статистически значимое увеличение ФА кортикоспинальных трактов на уровне заднего бедра внутренней капсулы и ФА белого вещества височных долей в группе детей с ДЦП через 6 месяцев после начала интенсивных реабилитационных мероприятий.

1.3 Обзор характерных изменений при проведении МРТ в стандартных режимах, их диагностической значимости, чувствительности и специфичности при постгипоксических состояниях и ДЦП

В настоящее время методы нейровизуализации активно используются для оценки структурных изменений головного мозга у детей с ДЦП и постгипоксическими состояниями [21,101]. В рутинной клинической практике наиболее часто применяется МРТ в стандартных режимах, позволяющая выявить при ДЦП основные структурные изменения – участки лейкомаляции и повреждения серого вещества, ишемические изменения, мальформации и пороки развития, диффузную и локальную атрофию, изменения ликворопроводящей системы. Согласно рекомендациям Американской Академии неврологии (2004), применение нейровизуализации является обязательным компонентом обследования ребёнка с ДЦП [22]. Однако в литературе неоднократно обсуждались возможные проблемы, связанные с низкой чувствительностью и специфичностью изменений, выявляемых на стандартных МР-томограммах, их неясное прогностическое и диагностическое значение, нередко возникающие трудности в интерпретации полученных данных, отсутствие точных данных об этиопатогенетических механизмах формирования визуализируемых изменений [62,61,76,38,21]

До настоящего времени общепринятая классификация структурных изменений при ДЦП отсутствует, однако большинство авторов выделяет ряд характерных изменений, имеющих наибольшее распространение и клиническое значение [61,40].

- Врождённые мальформации (микроцефалия, шизэнцефалия, полимикрогирия, лиссэнцефалия и другие).
- Повреждения серого вещества (поражение базальных ганглиев, таламуса, кортикальные дисплазии, распространённая и региональная атрофия коры, поражения диэнцефальной области).

- Повреждения белого вещества (перивентрикулярная лейкомаляция, мультикистозная лейкомаляция, участки ишемического повреждения, поражения мозолистого тела и других комиссур головного мозга, дисгенезия мозолистого тела, участки повреждения полушарий мозжечка).
- Вентрикуломегалия и другие аномалии ликворовыводящей системы (дву- и односторонняя вентрикуломегалия, дилатация желудочков, гидроцефалия, асимметричная дилатация одного из рогов боковых желудочков, изолированная дилатация III и IV желудочков).
- Неклассифицируемые и другие нарушения (поражения мозжечка, кисты, участки повышенной плотности, кальцификация, атрофии червя мозжечка).

Изменения при МРТ также могут быть разделены в зависимости от времени их возникновения: в пренатальный период возникают мальформации и пороки развития (обусловлены нарушениями миграции нейробластов и нарушениями онтогенеза), повреждения белого и серого вещества в большинстве случаев возникают в пери- или постнатальный периоды [101].

Различные варианты поражения белого вещества при ДЦП встречаются наиболее часто и чаще всего привлекают исследователей в связи со своей возможной прогностической ролью. Принято выделять 3 основных варианта поражении белого вещества: перивентрикулярная лейкомаляция, пятнистые точечные поражения (punctate white matter lesions, PWML), и диффузное увеличение МР-сигнала от белого вещества (diffuse excessive high signal intensity, DEHSI). По данным ряда исследований, перивентрикуляная лейкомаляция и PWML могут рассматриваться как слабые предикторы двигательного и умственного развития ребёнка, в то время как нейровизуализационный феномен DEHSI в настоящее время не имеет самостоятельного прогностического значения и, по данным

патоморфологических исследований, может рассматриваться как этап нормального развития мозга [61, 41,83,40,63].

Перивентрикулярная лейкомаляция является наиболее хорошо изученной формой поражения белого вещества у детей с постгипоксическими состояниями и представляет собой области относительно симметричного билатерального коагуляционного некроза белого вещества головного мозга с характерным перивентрикулярным расположением [59, 49]. Предполагается, что основным этиопатогенетическим механизмом развития перивентрикулярной лейкомаляции является гипоксически-ишемическое повреждение [39]. Нейровизуализационный феномен PWML представлен очагами повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме Т1 и сниженной интенсивности в режиме Т2-ВИ и патоморфологически может иметь различный субстрат – очаги микрокровоизлияний, глиоза, активации микроглии [36; 80].

В нескольких крупных исследованиях изучались основные изменения при МРТ в стандартных режимах у детей с ДЦП и постгипоксическими состояниями в зависимости от клинической картины заболевания и степени функциональных нарушений. По данным S.M. Reid и соавт. (2014), у детей с ДЦП изменения при проведении МРТ головного мозга выявляются в 86% случаев. Наиболее частыми изменениями являются различные поражения белого вещества в виде очагов лейкомаляции (19-45%), участки повреждения серого вещества (21%), ишемические инсульты или области инфаркта мозга в бассейне одной из крупных интрацеребральных артерий (10%), мальформации и пороки развития (9-11% случаев). Схожие данные были получены при анализе регистра детей с ДЦП, включившем около 230 наблюдений. Изменения при проведении МРТ были выявлены в 87% случаев, наиболее часто – участки лейкомаляции (19,2%), зоны повреждения серого вещества (14,6%), инфаркты мозга (11,7%), мальформации и неклассифицируемые повреждения (11,3%). Было показано, что у детей с тяжёлым двигательным дефицитом в виде тетрапареза наиболее часто

выявляются диффузные зоны поражения серого вещества, а у детей с гемиплегической формой – локальные участки ишемического повреждения [106]. В крупнейшем исследовании, проведённом Bax и соавт. (2006) и включившем 351 ребёнка с ДЦП, показано, что изменения при нейровизуализации наблюдаются в 88,3% случаев, а в их структуре преобладают поражения белого (42,5%) и серого (12,8%) вещества, их сочетание (16,8%), реже встречаются мальформации (9,1%). Систематический обзор крупных исследований, посвящённых частоте выявлений различных патологических процессов при ДЦП и суммарно включивший данные о 2286 детей, продемонстрировал, что изменения при нейровизуализации встречаются в 81% проценте случаев и их структура представлена поражениями белого вещества (32,9%), серого вещества (5,6%), их сочетанием (13,4%), вентрикуломегалией (28,7%) и мальформациями (10,6%). У пациентов с гемиплегической формой заболевания изменения при нейровизуализации встречаются в 88% случаев, при данной форме наиболее часто выявляемой патологией является сочетанное поражение белого и серого вещества (31,2%), в то время как изолированное поражение белого вещества в виде участков лейкомаляции встречается только в 21,8% случаев. В то же время у пациентов с гиперкинетической и атетоидной формами заболевания поражения белого вещества выявляются в 60-70% случаев [61],

Изучению связи между различными вариантами изменений, выявляемых при МРТ, и клиническими особенностями ДЦП посвящен систематический обзор, проведённый E. Arnfield и соавт. (2013). Всего для анализа были отобраны результаты 37 исследований с суммарным включением данных о 1630 детей. Было установлено, что у детей с мальформациями и пороками развития головного мозга часто определяется грубый двигательный неврологический дефицит (III-IV по GMFCS), а наиболее распространёнными клиническими формами заболевания являются спастический гемипарез (47,4%) и тетрапарез (28,1%). Поражение белого вещества является наиболее частым нейровизуализационным признаком,

выявляемым при МРТ (около половины случаев), при этом в большинстве случаев у детей с поражением белого вещества выявляется лёгкий или умеренный двигательный дефицит (I-II по GMFCS в 65,5% случаев), а клиническая картина заболевания чаще всего представлена спастической диплегией. Поражения серого вещества встречаются реже (25,4%), однако чаще ассоциированы с грубым моторным дефицитом (III-IV по GMFCS в 60,2% случаев). Особенностью клинической картины ДЦП при выявлении поражений серого вещества является большой удельный вес форм заболевания без двигательных нарушений (составляют более 20% случаев). У пациентов без нейровизуализационных изменений (по данным МРТ в стандартных режимах) часто выявляется относительно мягкий двигательный дефицит (I-II по GMFCS в 67,4% случаев), а наиболее распространёнными клиническими формами заболевания являются спастическая диплегия (43,1%), формы без двигательных нарушений (39,1%) и атаксическая форма (22,3%) [21].

Для оценки прогностической роли данных МРТ у новорождённых с низкой малой тела в отношении развития стойкого неврологического дефицита и МРТ было проведено несколько исследований [119,78; 41,83,93]. В крупном исследовании, проведённом T.Y. Jeon и соавт. (2012) и включившем 126 новорождённых с высоким риском неврологических осложнений, показано, что DEHSI наблюдается в 75% случаев и значимо не влияет на особенности психического и моторного развития ребёнка. Наиболее значимыми предикторами развития ДЦП, по данным цитируемой работы, являются очаги кистозной лейкомаляции (ОШ – 19,6; 95% ДИ: 1,3-333,3) и наличие PWML (ОШ – 90,9; 95% ДИ: 6,4-1000). По данным другого исследования, включившего 117 новорождённых с экстремально низкой массой тела и сроком гестации при рождении до 27 недель, риск развития ДЦП в данной группе новорождённых составляет 7% и ассоциирован с наличием умеренных и тяжёлых поражений белого вещества в виде лейкомаляции [95]. Высокая частота такого нейровизуализационного

феномена как DEHSI (89%) показана также в работе F.T. de Bruine и соавт. (2011). В этом исследовании при обследовании 110 новорождённых с низкой массой тела при рождении установлено, то статистически значимым предиктором умственного, психомоторного и моторного развития (при 2-летнем проспективном наблюдении) является наличие PWML и вентрикуломегалии. В исследовании Spittle и соавт. (2009, 2011) показано, что выраженность и распространённость поражения белого вещества является предиктором моторного развития ребёнка при проспективном наблюдении в течение 5 лет (ОР развития двигательного дефицита при умеренном и тяжёлом поражении белого вещества – 19,4). По данным Woodward и соавт. (2006), прогностической значимостью при ДЦП обладает комбинация поражения белого и серого вещества, позволяющая предсказывать развитие как моторных (положительная прогностическая значимость (ППЗ) – 0,31, отрицательная прогностическая значимость (ОПЗ) – 0,95), так и когнитивных нарушений (ППЗ – 0,31; ОПЗ – 0,89). Обращает на себя внимание, что традиционные методы нейровизуализации обладают относительно высокой ОПЗ и низкой ППЗ, то есть отсутствие изменений у новорождённого при проведении МРТ позволяет достаточно надёжно предсказать отсутствие в дальнейшем нарушений двигательного и моторного развития [63].

Н.Н. Володин и соавт. (2011) при обследовании 246 новорождённых с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС выявили группу из 32 детей с наиболее высоким риском ДЦП. Авторы отмечают, что окончательная установка диагноза ДЦП и формирование очерченного симптомокомплекса данного заболевания происходит только к возрасту 1-го года, что подчёркивает необходимость раннего выявления детей из группы риска на основании комплексного нейровизуализационного обследования. В цитируемой работе наиболее частыми вариантами гипоксически-ишемического поражения головного мозга у новорождённых с последующим развитием ДЦП были перивентрикулярная лейкомаляция (n=32), диффузное

гипоксически-ишемическое поражение (n=7), субкортикальный некроз (n=4), фокальное гипоксически-ишемическое поражение (n=1), поражение базальных ганглиев (n=1), парасаггитальный ишемический некроз (n=1.

В нескольких исследованиях проводилось сравнение чувствительности и специфичности МРТ и транскраниального ультразвукового исследования (УЗИ) в выявлении повреждений головного мозга и определении прогноза у новорождённых. УЗИ является относительно дешёвым, безопасным и неинвазивным методом исследования, позволяющим выявлять поражения белого вещества, изменения размеров желудочков, однако при использовании данного метода затруднено выявление таких форм патологии, как кортикальные дисплазии, изменения в задней черепной ямке, а также визуализация небольших изменений белого вещества. По данным большинства исследований, МРТ обладает большей предсказательной способностью у детей с высоким риском ДЦП [57,75, 67]. Прямое сравнение указанных методов показало, что ППЗ МРТ и УЗИ в отношении риска развития ДЦП составляет 0,9 и 0,57 соответственно, а ОПЗ – 0,82 и 0,67 соответственно [110].

Таким образом, подчеркнем еще раз, гипоксически-ишемические повреждения головного мозга, в т.ч. ДЦП, являются одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии и детской неврологии, что обусловлено высокими показателями распространённости и инвалидизации детского населения, высокими финансовыми затратами общества и государства. ДЦП является наиболее частой причиной инвалидности в детском возрасте, сопровождается неблагоприятным влиянием на социальную и учебную адаптацию ребёнка и в целом на демографические и социальные процессы в обществе. В настоящее время установлено, что ДЦП является гетерогенным состоянием как в отношении тяжести проявлений, так и в отношении прогноза. В связи с этим большое значение имеет изучение факторов, определяющих возможности восстановления, а также разработка методов, определяющих морфофункциональный

субстрат нервных и психических нарушений и способных являться предиктором эффективности терапии.

Активное развитие методов нейровизуализации, прежде всего МРТ, позволило описать основные изменения головного мозга, лежащие в основе развития ДЦП, которые ранее выявлялись лишь при проведении патоморфологического исследования. Показано, что в большинстве случаев субстратом ДЦП являются различные варианты поражений белого и серого вещества, врождённые аномалии и мальформации, изменения со стороны ликворовыводящей системы, участки постнатальной ишемии. Несмотря на высокую информативность МРТ в отношении выявления структурной патологии, данный метод обладает лишь умеренным прогностическим значением. В связи с этим, большой интерес вызывает возможность использования при ДЦП и гипоксически-ишемических повреждениях новых технологий нейровизуализации, таких как ДТ-МРТ. Данный метод на основании измерения диффузии воды позволяет оценивать целостность и созревание церебральных проводящих путей. В значительном количестве исследований показана возможность выявления при ДТ-МРТ микроструктурных изменений белого вещества у детей с ДЦП, хорошая сопоставимость данных с клиническими признаками течения заболевания, прогностическое значение и изменение в процессе терапии.

Однако, все эти работы выполнены за рубежом. Поэтому в российской клинической практике до настоящего времени точно не определены оптимальные сроки проведения исследования, не установлено место ДТ-МРТ среди других методов нейровизуализации, не разработан оптимальный алгоритм обследования детей с ДЦП и гипоксически-ишемическими поражениями с помощью методов нейровизуализации, нет и отечественной референсной базы значений показателей ДТ-МРТ у неврологически здоровых детей.

Глава 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор Центра — академик РАН, д.м.н., профессор А.А. Баранов). Клиническая часть работы – в отделении восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы (заведующий — к.м.н., А.М. Мамедъяров); инструментальная часть исследований – в отделе лучевой диагностики (заведующий — к.м.н. А.В. Аникин) НИИ Педиатрии (директор – член-корреспондент РАН, д.м.н., проф. Л.С. Намазова-Баранова). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России (протокол №11 от 17.12.2013г).

2.1 Дизайн исследования

В исследование включено 200 детей, из них 150 пациентов со спастическими формами ДЦП, проходивших комплексное восстановительное лечение в ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России и 50 неврологически здоровых детей того же возраста с 2013 по 2015 год включительно. Всем пациентам проводились клинико-лабораторное и нейровизуализационное обследование (рисунок 2.1).

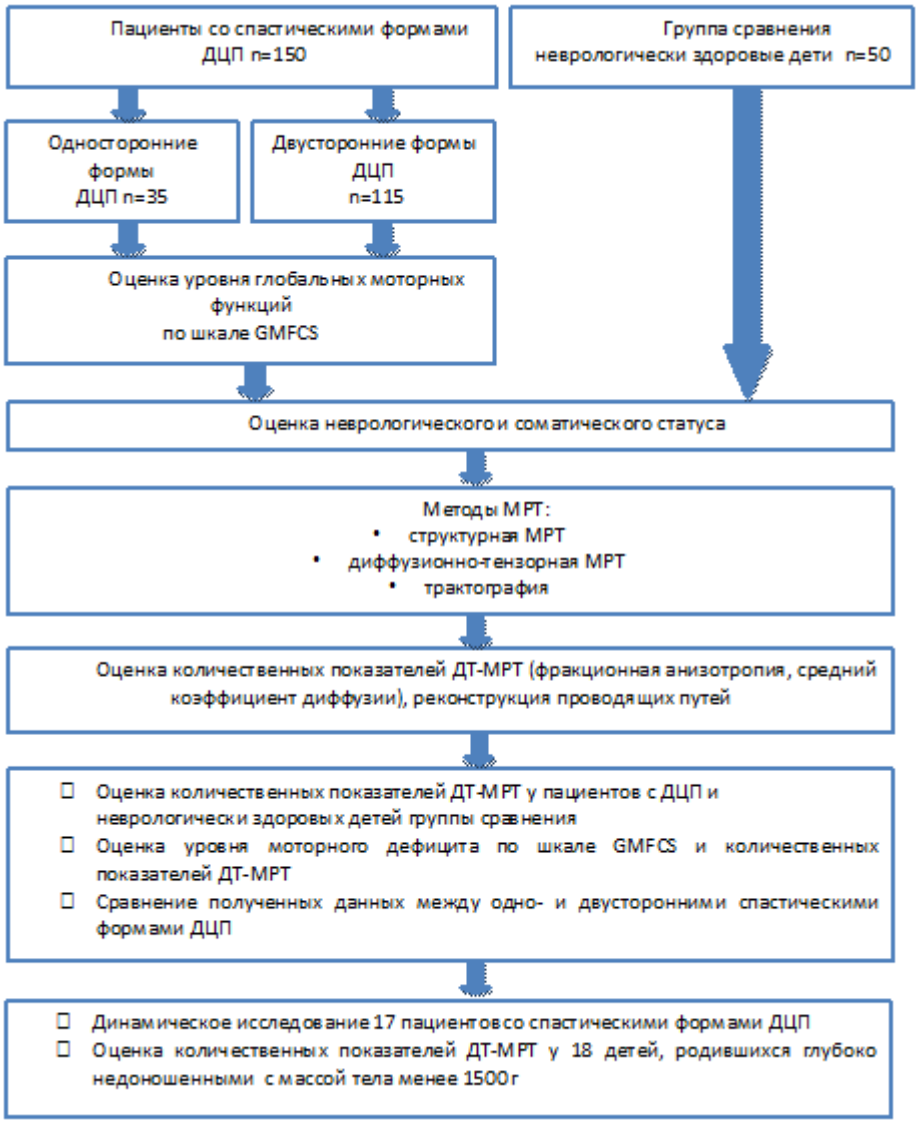


Рисунок 2.1 Дизайн исследования

2.2 Клиническая характеристика пациентов

Диагноз ДЦП устанавливали в соответствии с критериями и классификацией МКБ-10.

Целью данного этапа исследования было изучить количественные показатели ДТИ (с последующей реконструкцией проводящих путей) у детей с различными формами ДЦП и соотнести их с уровнем глобальных моторных функций по GMFCS.

Критерии включения детей в исследование:

- возраст от 1,5 до 17 лет на момент прохождения госпитализации,
- наличие спастической формы ДЦП,
- согласие родителей или представителей на пациента на участие в исследовании.

Из исследования были исключены пациенты с атонически-астатической формой ДЦП, генетической патологией, посттравматическими изменениями. Всем пациентам также проводилась качественная оценка тяжести двигательных нарушений и степени моторного дефицита, с применением критериев «Системы классификации больших моторных функций» - GMFCS, для всех пациентов (приложение 1):

Уровень I - ходьба без ограничений;

Уровень II – ходьба с минимальными ограничениями;

Уровень III – ходьба с использованием ручных приспособлений для передвижения;

Уровень IV – самостоятельное передвижение ограничено, могут использоваться моторизированные средства передвижения;

Уровень V – перевозка в ручном инвалидном кресле.

Все пациенты были разделены на две группы: с односторонними (спастический гемипарез) и двусторонними (спастический тетрапарез и спастическая диплегия) формами ДЦП.

Средний возраст детей с церебральными параличами, включенных в исследование, составил 50±32,4 месяцев (от 1,5 лет до 17 лет).

В динамике с помощью ДТ-МРТ было исследовано 17 пациентов со спастическими формами ДЦП (первое исследование в возрасте 10 мес ± 4,6 мес и второе в возрасте – 63 мес ± 34 мес). Среди пациентов группы с ДЦП было также обследовано с помощью ДТ-МРТ 18 детей, родившихся глубоко недоношенными с массой тела при рождении менее 1500 г. в возрасте 0-6 месяцев, полученные данные сравнивались с нормативными значениями сопоставимой по возрасту и полу группой здоровых детей.

Группу сравнения составили 50 детей без неврологической патологии, средний возраст – 7 лет 3 мес ± 3 года 4 мес (24 мальчика и 26 девочек). Дети этой группы с жалобами не неврологического характера были направлены для проведения МРТ головного мозга неврологами и ЛОР-врачами для исключения структурных изменений центральной нервной системы.

Сравниваемые группы не различались по возрасту. От родителей или опекунов пациентов было получено информированное согласие на проведение исследования.

Седация.

У 132 пациентов (88%) исследование проводилось с применением общей ингаляционной анестезией препаратом севофлуран 5-6% (50:50) во вдыхаемой ингаляционной смеси в связи с задержкой психомоторного развития. Перед исследованием все пациенты были осмотрены анестезиологом-реаниматологом. За 6 часов до исследования был ограничен прием пищи и за 4 часа прием жидкости. Побочных эффектов после применения ингаляционного наркоза не наблюдалось.

2.3 Методы исследования

Магнитно-резонансная томография.

Всем пациентам из исследуемой и контрольной групп проводилась МРТ головного мозга.

Исследования были проведены на МРТ с напряженностью магнитного поля 1.5 Тс (Signa Excite, GE, USA) и 3.0 Тс (General Electric Signa HDxt, USA) с получением Т1 и Т2 взвешенных изображений, Т2 взвешенных изображений с подавлением сигнала свободной жидкости - FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях; градиентного эха (Т2* или SWAN), быстрого градиентного эха 3D SPGR, режиме диффузионно-взвешенного изображения - DWI (Diffusion-Weight Imaging). Результаты полученных данных оценивались совместно со

специалистами лучевой диагностики с целью выявления объема и характера патологического процесса.

Все выявленные изменения структур головного мозга были подразделены на группы:

- повреждения перивентрикулярного белого вещества (глиозные и кистозно-глиозные изменения с вторичной атрофией вещества мозга);
- повреждение серого вещества;
- фокальные инсульты/инфаркты, в том числе последствия перенесенных кровоизлияний, с вовлечением субкортикальных отделов и коры
- аномалии и пороки развития головного мозга.

Повреждение перивентрикулярного белого вещества было разделено на умеренное и выраженное в зависимости от объема патологического вещества.

Диффузионно-тензорную МРТ проводили с использованием импульсной последовательности ДВ SE EPI в аксиальной проекции со следующими параметрами:

1. МРТ 1,5Тс:

- TR/TE, мсек - 8000/93,2;
- направления диффузионного градиента и повторы - 6/4;
- матрица - 256/256;
- толщина среза/зазор, мм - 5/1.0;
- максимальный коэффициент диффузии (b-value) — 1000 с/мм^2.
- поле обзора, см /размер вокселя (ммЗ) - 24/1,9х1,9х5; 27 срезов;

- МРТ 3,0 Тс:
- TR/TE, мсек - 8000/96;
- направления диффузионного градиента и повторы - 33/2; матрица - 256/256;

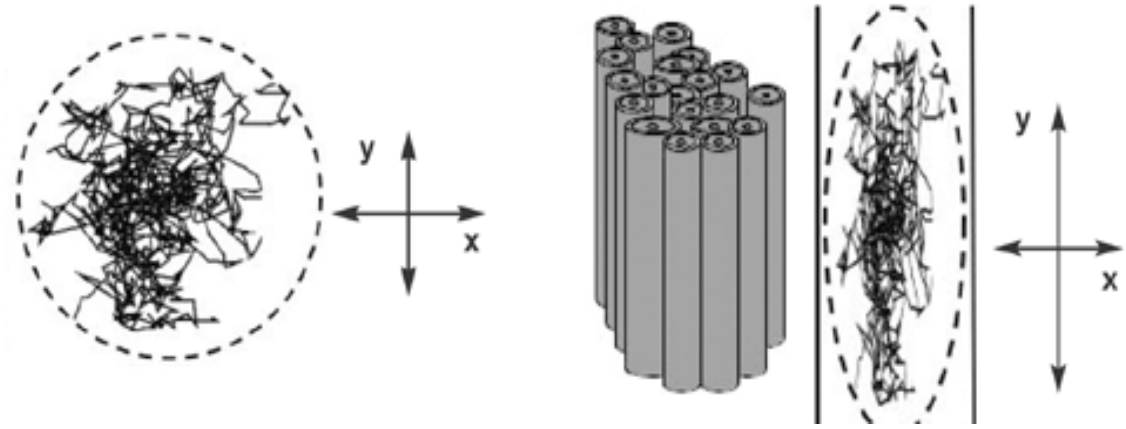
- толщина среза/зазор, мм - 4/0;
- поле обзора, см /размер вокселя (ммЗ) - 24/1,9х1,9х4;

ДТ МРТ выполняли для шести направлений диффузионного градиента, после чего данные пересылались на рабочую станцию Advantage 4.3, оснащенную специализированным программным обеспечением для обработки ДТИ и трактографии. Были построены цветовые карты фракционной анизотропии (ФА), среднего коэффициента диффузии (СКД), с последующей трёхмерной реконструкцией проводящих путей. Отслеживание волокон было выполнено на цветовых картах с помощью выделения двух областей, т.н. ROI (region of interest) с использованием инструментов программного обеспечения Functool рабочей станции AW версии 4.3. Применение цветных карт в комбинации с изображениями на основе быстрого градиентного эха (3D SPGR), имеющими T_1-взвешенность, позволяет детализировать анатомию белого вещества пациентов. Постпроцессинговая обработка данных ДТ-МРТ с реконструкцией проводящих путей в трехмерном режиме дает возможность визуализировать структурные изменения головного мозга, а также получить информацию о дезинтеграции нервных волокон и повреждении их миелиновой оболочки.

У всех пациентов были получены показатели ФА и СКД в симметричных регионах больших полушарий и ствола: ножки мозга и заднее бедро внутренней капсулы (по ходу кортикоспинальных трактов), таламус, задняя таламическая лучистость (ЗТЛ), постцентральная извилина (ПЦИ) (по ходу сенсорных проводящих путей), колено и валик мозолистого тела (комиссуральные проводящие пути). Для каждой исследуемой анатомической структуры выделялись области интереса (ROI). Количество пикселей соответствовало размерам анатомической области на данном срезе. Для исследуемой и контрольной групп показатели анизотропии и диффузии были получены в аналогичных анатомических структурах.

Метод ДТ-МРТ позволяет оценивать диффузионные характеристики исследуемой среды. Направление диффузии воды вдоль миелиновой

оболочки аксона (анизотропия) дает информацию о степени интегрированности нейрональных трактов и их целостности. Количественными показателями ДТ-МРТ является фракционная анизотропия (ФА) и средний коэффициент диффузии (СКД). Средний коэффициент диффузии характеризует усредненное тепловое хаотическое движение молекул в среде и зависит от размера и целостности клеток. Фракционная анизотропия отражает различие свойств среды по разным направлениям внутри этой среды и характеризует степень направленности структур и их целостность. Значения показателя ФА измеряется в диапазоне от 0 до 1, где 0 - это максимальная изотропная диффузия в идеальной сфере, 1 - максимальная анизотропная диффузия в гипотетическом длинном цилиндре с минимальным диаметром (рисунок 2.2).



Изотропная диффузия. *Анизотропная диффузия.*

Рисунок 2.2 Диффузия молекул воды

Диффузионная анизотропия неоднородна в отделах белого вещества и отражает различие в миелинизации волокон, диаметре и их направленности. Высокое значение ФА характерно для миелинизированных волокон вследствие их плотного расположения и определяет наиболее частую диффузию молекул воды вдоль аксонов. При возникновении патологического процесса, который приводит к изменению микроструктуры

белого вещества: разрыву, дезорганизации и уменьшению количества волокон в сочетании с повреждением миелина и изменением объема внеклеточного пространства, показатели диффузии и анизотропии также меняются.

При построении двухмерных цветных карт ФА определяется направление диффузионной анизотропии молекул воды. В зависимости от тканевых характеристик вещества головного мозга выделяют зоны:

- низкой анизотропии (например, серое вещество головного мозга) – голубые и желтые цвета,

- высокой анизотропии (структуры мозолистого тела) – красный цвет.

Направление диффузионного движения молекул воды на двухмерных картах определяется цветом в зависимости от ориентации их вектора: красным (по оси X) – диффузия слева направо (комиссуральные волокна), зеленым (по оси У) – спереди назад (ассоциативные волокна), синим (по оси Z) - сверху вниз (проекционные волокна).

Для построения трехмерных изображений пирамидных путей (рисунок 2.4), в частности, кортикоспинальных трактов (КСТ) первой точкой в качестве региона интереса (ROI) выбраны ножки мозга и второй точкой ROI – центральная область заднего бедра внутренней капсулы. КСТ с двух сторон имеют четкую однонаправленность и легко выделяются при построении.

2.4 Статистический анализ данных

Статистическая обработка полученных данных и анализ результатов исследования проводился на персональном компьютере с использованием программ «Microsoft Office Excel 7.0» и «Statistica 10.0» (США). Расчет проводился для относительных, абсолютных и ранговых величин. Данные статистического анализа: минимальные и максимальные значения, средние значения, ошибки средних, медианы, стандартные отклонения, 25% и 75% перцентили, коэффициенты ранговой корреляции Спирмена, уровни

статистической значимости заносили в таблицы. Для выявления статистической достоверности различий между измерениями в зонах интереса справа и слева у пациентов и контрольных объектов применялся критерий Манна-Уитни. Для исследования зависимости между СКД, ФА и шкалой GMFCS был произведен расчет коэффициентов ранговой корреляции Спирмена.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез признавался существенными при $p<0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Клиническая характеристика пациентов с детскими церебральными параличами, проходивших комплексную диагностику с применением методов нейровизуалиазации.

3.1.1 Результаты оценки клинических и анамнестических данных

Были проанализированы анамнестические данные 150 пациентов со спастическими формами ДЦП. Половозрастные характеристики пациентов, которые были включены в исследование представлены в таблице 3.1. Статистически значимых различий возраста между группами мальчиков и девочек не было выявлено (p=0,04).

Таблица 3.1

Распределение детей с церебральными параличами по возрасту и полу

Пол	Возраст				
	Med	Min	Max	25%	75%
Мальчики	3 года 6 мес	1 год 6 мес	11 лет 6 мес	2 года 0 мес	5 года 6 мес
Девочки	5 лет 4 мес	1 год 6 мес	13 лет 3 мес	1 года 8 мес	4 лет 2 мес

При анализе медицинской документации пациентов было выявлено, что у 108 (72%) матерей пациентов, включенных в исследование, имелся осложненный акушерско-гинекологический анамнез (спонтанное прерывание предыдущих беременностей, медицинские аборты, дисфункции репродуктивной системы, бесплодие, мочеполовые инфекции). В 72 случаях (48%) имелась сопутствующая экстрагенитальная патология у матери со стороны гастроэнтерологической системы (хронический панкреатит, холецистит, гастродуоденит), сердечно-сосудистой системы (тромбофилия, варикозное расширение вен нижних конечностей, болезнь Рейно),

нефрологической системы (хроническая почечная недостаточность, беременность на фоне перитонеального диализа), болезни органов дыхания (бронхиальная астма, хронический бронхит), эндокринной системы (аутоиммунный тиреоидит), наличие вредных привычек во время беременности (курение, алкогольная болезнь).

Более чем в половине случаев, в 86 (57,3 %) наблюдениях отмечалось патологическое течение беременности: угроза прерывания на разных сроках гестации, предлежание плаценты, отслойка нормально расположенной плаценты, истмико-цервикальная недостаточность, хроническая фетоплацентарная недостаточность, токсикоз, гестоз, врожденные пороки развития плаценты, перенесенные острые вирусные и бактериальные инфекции, анемия разной степени тяжести. Неблагоприятное течение беременности в дальнейшем приводило к патологическому течению родов: преждевременному излитию околоплодных вод, изменению цвета и свойств околоплодных вод (мекониальные), отслойке нормально расположенной плаценты, затяжным или стремительным родам, слабости родовой деятельности, аномальному расположению плода, обвитую пуповины вокруг шеи, несоответствию размеров внутриутробного ребенка и таза у матери, преждевременным родам и др. (таблица 3.2).

В 73 (48,6 %) случаях родовспоможение происходило оперативным путем. Многоплодная беременность выявлена в 36 (24 %) случаях.

124 (82,6 %) из 150 пациентов с ДЦП родились недоношенными, из них в 42 случаях (33,9 %) гестационный возраст составил 28-31 недель и средняя масса тела при рождении 1500 ± 325 г., 20 (16,1 %) человек на сроке гестации менее 28 недель и с массой тела 883±184г. Тяжесть состояния была обусловлена неврологической, дыхательной, сердечно-сосудистой симптоматикой на фоне тяжелой интранатальной асфиксии, хронической внутриутробной гипоксии и морфофункциональной незрелости.

У 62 (50 %) пациентов гестационный возраст составил 32-36 недель, средняя масса тела - 2415± 407 г. Состояние после рождения было расценено

как средней степени тяжести за счет неврологической симптоматики в виде угнетения сознания или гипервозбудимости, острой или хронической внутриутробной гипоксии, синдрома дыхательных расстройств. Изучение данных анамнеза показало, что гестационный возраст и масса тела при рождении у пациентов с двусторонними формами были значимо меньше, чем у больных с односторонней формой (p=0,001 и p=0,01, соответственно). Анализ ROC-кривой показал, что оценка по показателю «гестационная масса тела»: при рассчитанном значении показателя исхода > 61% (0,61) в 43,02% случаев будут правильно определяться больные с неблагоприятным исходом ДЦП и в 77,78% случаев будут правильно определяться больные с благоприятным исходом (рисунок 3.1).

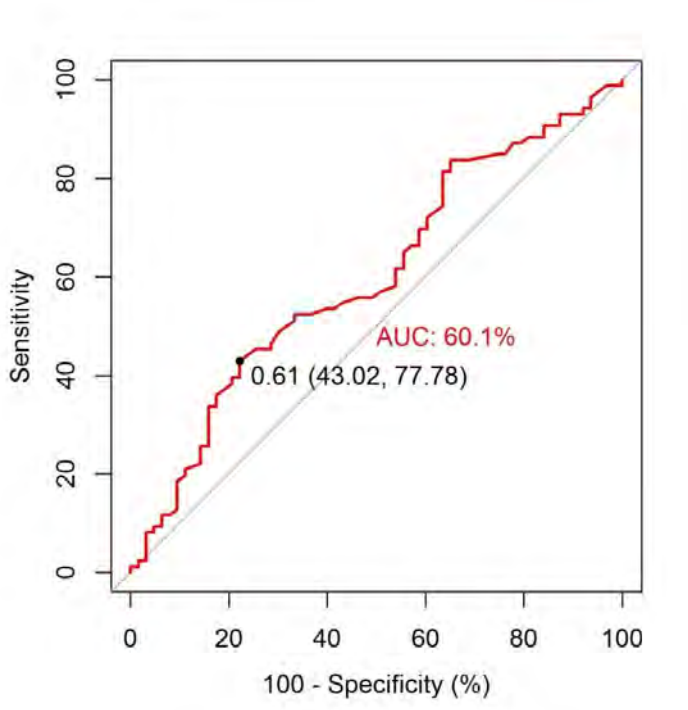


Рисунок 3.1 ROC-кривая зависимости исхода спастических форм церебрального паралича от гестационного веса

Таблица 3.2

Распределение форм ДЦП в зависимости от перинатальных факторов

Формы ДЦП	Спастический тетрапарез	Спастическая диплегия	Спастический гемипарез	Всего
Экстрагенитальная патология у матери	49	15	8	72 (48%)
Отягощенный акушерский анамнез	64	30	14	108 (72%)
Патологическое течение родов	57	18	11	86 (57,3%)
Кесарево сечение	46	17	10	73 (48,6%)
Многоплодная беременность	14	19	3	36 (24 %)
Гестационный возраст, недель Med (min; max)	36 (25; 43)	38 (28; 40)	37 (28; 40)	-
Вес при рождении, г Med (min; max)	2495(480;4060)	2300(846; 700)	3200(1100;3750)	-
Рост при рождении, см Med (min; max)	47 (24; 59)	45 (30;54)	50 (32;57)	-
Оценка по шкале APGAR на 1 минуте жизни, баллов Med (min; max)	5 (1; 8)	6 (0; 8)	7 (6; 8)	-
Оценка по шкале APGAR на 5 минуте жизни, баллов Med (min; max)	7 (3; 9)	7 (3; 8)	8 (7; 9)	-
Проведение ИВЛ после рождения	49 (69 %)	17 (23,7 %)	6 (8,3 %)	72 (48%)
Неонатальные судороги	28	12	2	44 (29,3%)
Всего пациентов	59	56	35	150(100%)

После патологических родов в 72 (48%) случаях пациенты находились на ИВЛ в разные временные сроки (от трех дней до двух месяцев), у 44 (29,3%) пациентов были выявлены неонатальные судороги.

По нашим данным, прогностически значимыми факторами риска развития ДЦП являются низкая (6 баллов и ниже) оценка по шкале APGAR, гестационный возраст ниже 32 нед., низкая (менее 2500 г) и экстремально низкая (менее 1500 г) масса тела при рождении, синдром угнетения, острая и хроническая внутриутробная гипоксия плода, нахождение на ИВЛ после рождения, структурные изменения при нейровизуализации (МРТ головного мозга). Таким образом, тяжесть неврологической симптоматики и клиническая форма ДЦП имеют связь с указанными факторами риска.

Корреляционный анализ по Спирмену показал высокую зависимость между спастическими формами ДЦП и оценкой по шкале APGAR на 5-ой минуте жизни ($r=0,34$ $p<0,01$) (рисунок 3.2).

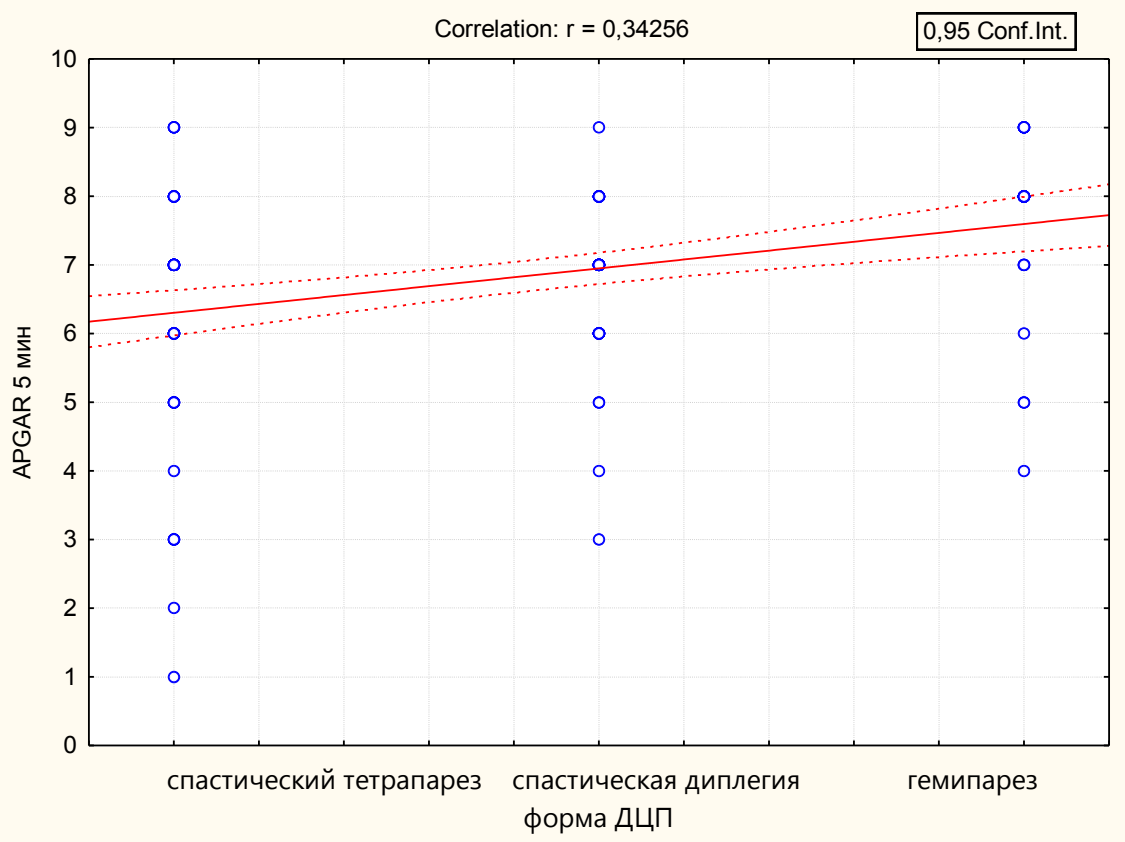


Рисунок 3.2 Зависимость между спастическими формами ДЦП и оценкой по шкале APGAR на 5 минуте жизни

Общее количество пациентов со спастическими формами ДЦП составило 150 человек, из них 115 (76,7 %) пациентов с двусторонними и 35 (23,3 %) пациентов с односторонними формами ДЦП. Общее число мальчиков - 91 (60,7 %) превышало количество девочек - 59 (39,3 %). Распределение клинических форм ДЦП в зависимости от уровня больших моторных функций и соотнесения с полом пациентов представлены в таблице 3.3.

Анализ клинических данных 150 пациентов (таблица 3.9) показал, что у 63 (42 %) человек со спастическими формами ДЦП имелся достаточно легкий (GMFCS I–II) уровень двигательного дефицита и они были способны передвигаться самостоятельно либо с минимальными ограничениями; 21 (14%) человек передвигался с поддержкой и вспомогательными средствами передвижения (GMFCS III); 66 (44%) детям требовалась значительная помощь от окружающих для осуществления повседневной двигательной активности (GMFCS IV–V). Статистически значимых различий в уровнях

двигательного дефицита между группами мальчиков и девочек не выявлено (*p*=0,58).

Таблица 3.3

Клинические формы ДЦП в зависимости от шкалы GMFCS и пола

Клиничес-кие формы	GMFCS I	GMFCS II	GMFCS III	GMFCS IV	GMFCS V	Всего
спастиче-ский тетрапарез	-	-	-	5	54	59 (39,4%)*
спастиче-ская диплегия	5	23	21	7	-	56 (37,3%)*
спастиче-ский гемипарез	29	6	-	-	-	35 (23,3%)*
	Распределение пациентов по полу (число детей)					
мальчики	19	16	17	7	32	91 (60,7%)
девочки	15	13	4	5	22	59 (39,3%)
Всего детей	34 (22,7%)	29 (19,3%)	21 (14%)	12 (8 %)	54 (36%)	150 (100%)

* статистически значимые различия (p<0,05; M-Wtest).

Все 35 (23,3 %) пациентов с односторонними формами ДЦП имели более легкий дефицит развития по шкале больших моторных функций (GMFCS I–II), по сравнению с двусторонними формами, у которых только 28 (24,3 %) пациентов имели уровень развития GMFCS I–II, остальные 87 (75,7 %) человек имели более тяжелый двигательный дефицит, им требовалось для передвижения использования индивидуальных ортопедо-технических средств передвижения и/или они были полностью зависимы от посторонней поддержки.

3.2. Клиническая оценка МРТ изменений у детей с церебральными параличами

В результате проведенной МРТ головного мозга в стандартных режимах были выявлены структурные изменения головного мозга у всех 150 пациентов с детским церебральным параличом (таблица 3.4).

Таблица 3.4

Структурные изменения головного мозга по данным МРТ у пациентов с ДЦП

Клинические формы ДЦП	Перивентрикулярное повреждение белого вещества		Повреждение серого вещества	Локальные инсульты/ инфаркты	Аномалии развития головного мозга	Всего пациентов
	умеренное	выраженное				
спастический гемипарез	16	9	2	3	5	35 (23,3%)
спастическая диплегия	30	22	3	-	-	55 (36,7%)
спастический тетрапарез	13	41	6	-	-	60 (40 %)

Всего структурных изменений	59 (39,3%)*	72 (48%)*	11 (7,4%)*	3 (2%)	5 (3,3%)	150 (100%)

* статистически значимые различия (p<0,05; M-Wtest).

Анализ МР-данных показал, что структурные изменения у 115 (76,7%) пациентов с двусторонними формами ДЦП (рисунок 3.3) (включающие спастический тетрапарез, спастическую диплегию) в 106 случаях (92,2 %) преобладали перивентрикулярные изменения белого вещества, в половине случаев (63 из 115, 54,8 %) – выраженной степени. У 9 из 115 (7,8%) пациентов клиническая картина двусторонней формы ДЦП была сформирована перивентрикулярным повреждение белого вещества, сочетающееся с повреждением серого вещества. Атрофические и субатрофические изменения коры головного мозга выявлены у 59 (39 %) пациентов. 12 (10,4%) пациентов имели выраженные перивентрикулярные изменения сочетающиеся с признаками перинатального внутрижелудочкового кровоизлияния. Сочетанное повреждение головного мозга привело к формированию клинической картины двусторонней формы ДЦП.

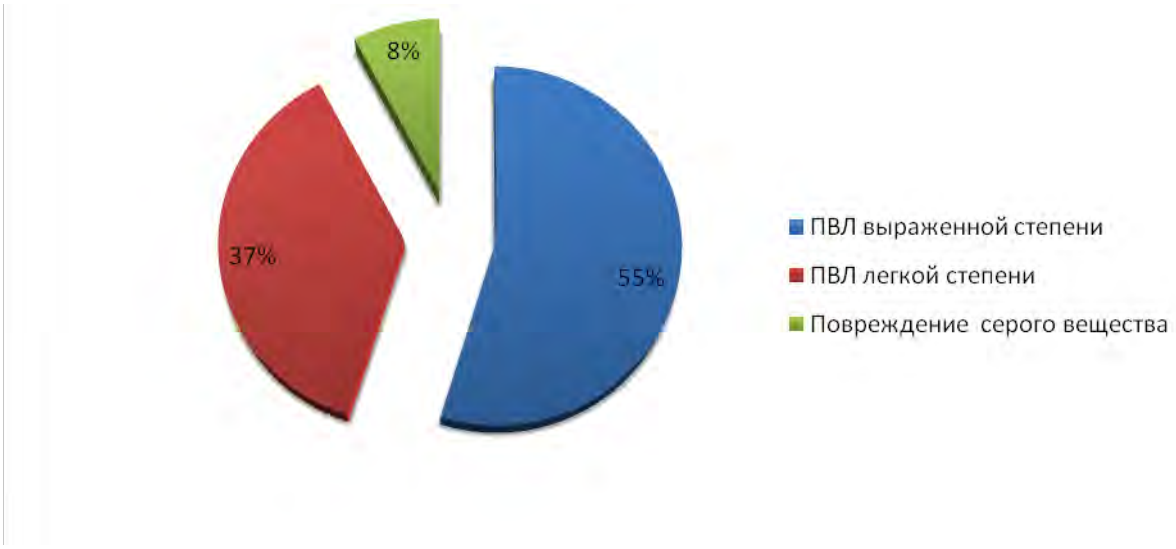


Рисунок 3.3 Структурные изменения головного мозга по данным МРТ у детей с двусторонними формами ДЦП

У пациентов с односторонними формами ДЦП (рисунок 3.4) (включающими гемипаретическую форму) в 25 из 35 случаев (71,4 %) выявлены повреждения перивентрикулярного белого вещества. В 3 (10 %) случаях имелись признаки ранее перенесенного инсульта/инфаркта в контралатеральной парезу стороне, сопровождающиеся повреждением прилежащей коры головного мозга. В 5 из 30 случаев (16,6%) выявлены признаки аномалии развития головного мозга: кортикальной дисплазии (пахигирия, полимикрогирия, шизэнцефалия), гемиатрофии одного из полушария. Таким образом, гемипаретическая форма ДЦП была обусловлена не только локальным повреждением головного мозга, но и пороками его развития.

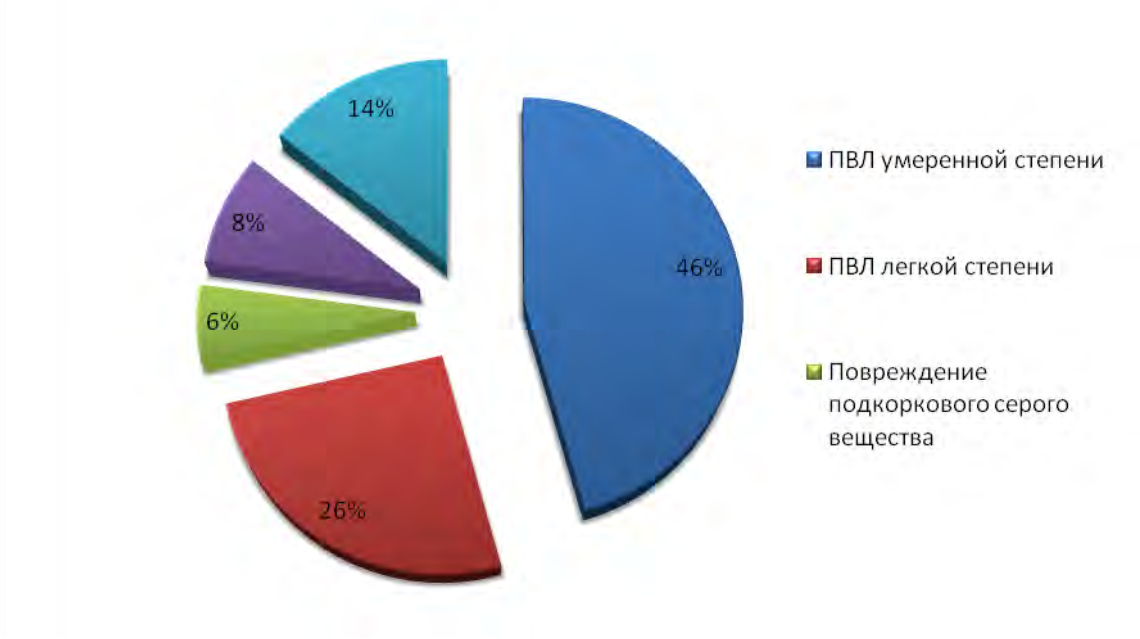


Рисунок 3.4 Структурные изменения головного мозга по данным МРТ у детей с односторонними формами ДЦП

Нарушение формирования структур головного мозга в виде гипоплазии мозолистого тела выявлено в 21 (14%) случае, гипоплазии гемисфер и червя мозжечка в 17 (11,3%) случаях.

Также по данным МРТ между одно- и двусторонними формами ДЦП были получены достоверные различия по состоянию желудочковой системы. При односторонних формах ДЦП статистически значимо ($p<0,05$) выявлено увеличение бокового желудочка на контралатеральной гемипарезу стороне и асимметричное билатеральное увеличение, при двусторонних формах ДЦП - симметричное билатеральное увеличение боковых желудочков с неровностью контура увеличенного желудочка.

При сопоставлении структурных МР-данных и уровня глобальных моторных функций (таблица 3.5) выявлено, что у пациентов с лучшим уровнем моторного развития (GMFCS I–II) имелись умеренные перивентрикулярные изменения или перенесенный инсульт/инфаркт в раннем перинатальном периоде, а также аномалии развития головного мозга. У пациентов с худшим уровнем развития III–V по шкале GMFCS преобладали МР-признаки умеренных или выраженных перивентрикулярных изменений белого вещества. Повреждение серого вещества встречалось у пациентов со всеми уровнями развития. Дети, имеющие МР-признаки локальных инсультов, имели лучшие функциональные показатели, чем дети, с повреждениями перивентрикулярного белого вещества и коры. Корреляционный анализ по Спирмену показал высокую зависимость между уровнем моторного развития по GMFCS и исходами в одностороннюю или двустороннюю форму ДЦП ($r=0,21$ $p<0,01$).

Таблица 3.5

Структурные изменения головного мозга и уровень глобальных моторных функций по шкале GMFCS

МР-изменения		GMFCS I	GMFCS II	GMFCS III	GMFCS IV	GMFCS V	Всего повреждений
Повреждение белого вещества	умеренное	16	17	11	3	12	59 (39,3%)
	выраженное	8	12	10	6	36	72 (48%)
Повреждение серого вещества		2	-	-	3	6	11 (7,4%)
Локальные инсульты/ инфаркты		3	-	-	-	-	3 (2%)
Аномалии развития головного мозга		5	-	-	-	-	5 (3,3%)
Всего пациентов		34 (22,%)	29 (19,3)*	21 (14%)*	12 (8%)	54 (36%)*	150 (100%)

* статистически значимые различия ($p<0,05$; M-Wtest).

3.3 Количественная и качественная оценка состояния проводящих путей головного мозга с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии и трактографии у неврологически здоровых пациентов и детей со спастическими формами ДЦП.

Целью исследования данной главы явилось изучение количественных показателей (ФА и СКД), полученных при ДТ-МРТ в диагностике и прогнозе исходов пациентов с ДЦП, а также исследование кортикоспинальных, сенсорных проводящих путей и структур мозолистого тела у детей со спастическими формами ДЦП.

3.3.1 Исследование кортикоспинальных проводящих путей у неврологически здоровых пациентов и детей со спастическими формами ДЦП.

При сравнении средних величин ФА и СКД у неврологически здоровых детей не было выявлено достоверной разницы между билатеральными показателями в зонах интереса (таблица 3.6)

Таблица 3.6

Средние показатели ФА и СКД у неврологически здоровых детей

	Контрольная группа		*p*
	справа	слева	
ФА: Med[25%;75%] - ножки мозга - заднее бедро внутренней капсулы	0,454 [0,390; 0,527] 0,615 [0,570; 0,65]	0,449 [0,379;0,549] 0,603 [0,571; 0,680]	0,929 0,975
СКД: Med[25%;75%] - ножки мозга - заднее бедро внутренней капсулы	0,810 [0,772; 0,856] 0,780 [0,722; 0,843]	0,800 [0,772;0,844] 0,782 [0,753;0,812]	0,664 0,937

* статистически значимые различия с основной группой (p <0,05; M-Wtest).

Исследование кортикоспинального тракта у неврологически здоровых пациентов показало, что средние значения ФА на уровне ножек достоверно (p=0,0001) ниже, чем на уровне заднего бедра внутренней капсулы, что связано с меньшим количеством волокон двигательным путей.

При сравнении пациентов со спастическими гемипарезами и неврологически здоровых пациентов (таблица 3.7) было установлено статистически значимое снижение ФА на уровне ножек мозга (p<0,001) и ЗБВК (p<0,05) на гомолатеральной парезу стороне.

Таблица 3.7

Сравнение показателей ФА и СКД на гомолатеральной парезу стороне у пациентов с гемипарезами и неврологически здоровых пациентов по ходу кортикоспинальных трактов

	Пациенты	Контрольная группа	
		справа	слева
ФА: Med[25%;75%] - ножки мозга - заднее бедро внутренней капсулы	 0,32 [0,3;0,34]* 0,45 [0,40;0,48]*	 0,59 [0,50; 0,62] 0,63 [0,58; 0,66]	 0,58[0,51;0,60] 0,61[0,57;0,68]
СКД:Med[25%;75%] - ножки мозга - заднее бедро внутренней капсулы	 0,92 [0,84;0,94]* 0,94 [0,86;0,98]*	 0,80 [0,77; 0,82] 0,76 [0,72; 0,78]	 0,80[0,79;0,82] 0,86[0,83;0,90]

* статистически значимые различия с основной группой ($p < 0,05$; M-Wtest).

При сравнении показателей ФА и СКД на уровне ножек мозга и ЗБВК у пациентов с гемипарезами на контрлатеральной парезу стороне и неврологически здоровых пациентов выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$) (таблица 3.8).

Таблица 3.8

Сравнение показателей ФА и СКД на контрлатеральной парезу стороне у пациентов с гемипарезами и неврологически здоровых пациентов по ходу кортикоспинальных трактов

	Пациенты	Контрольная группа	
		справа	слева
ФА: Med[25%;75%] - ножки мозга - заднее бедро внутренней капсулы	 0,52 [0,50;0,56]* 0,49 [0,46;0,56]*	 0,59 [0,50;0,62] 0,63[0,58;0,66]	 0,58[0,51;0,60] 0,61[0,57;0,68]
СКД:Med[25%;75%] - ножки мозга - заднее бедро внутренней капсулы	 0,80 [0,76;0,88]* 0,86 [0,82;0,90]*	 0,80 [0,77;0,82] 0,76[0,72; 0,78]	 0,80[0,77;0,82] 0,79[0,77;0,86]

* статистически значимые различия с основной группой (p <0,05; M-Wtest).

При проведении сравнения показателей СКД и ФА на гомо- и контрлатеральных сторонах у пациентов со спастическим гемипарезом выявлено достоверное снижение ФА и повышение СКД на контрлатеральной гемипарезу стороне на уровне ножек мозга и ЗБВК (таблица 3.9).

Таблица 3.9

Сравнение показателей ФА и СКД на гомо- и контрлатеральной парезу стороне у пациентов с гемипарезами по ходу кортикоспинальных трактов

	Гомолатеральная сторона	Контрлатеральная сторона	*p*
ФА: Med[25%;75%]			
- ножки мозга	0,32 [0,3;0,34]*	0,52 [0,50;0,56]*	<0,001
- заднее бедро внутренней капсулы	0,45 [0,40;0,48]*	0,49 [0,46;0,56]*	<0,035
СКД:Med[25%;75%]			
- ножки мозга	0,92 [0,84;0,94]*	0,80 [0,76;0,88]*	<0,039
- заднее бедро внутренней капсулы	0,94 [0,86;0,98]*	0,86 [0,82;0,90]*	<0,037

* статистически значимые различия с основной группой (p <0,05; M-Wtest).

Было проведено исследование у неврологически здоровых пациентов пациентов и с двусторонними формами ДЦП (таблица 3.10), что выявило статистически значимое (p <0,0001) снижение показателей ФА и повышение СКД по ходу кортикоспинальных трактов на всех уровнях его прохождения.

Таблица 3.10

Сравнение показателей ФА и СКД у здоровых пациентов и с двусторонними формами ДЦП по ходу кортикоспинальных трактов

	Пациенты		Контрольная группа		*p*
	справа	слева	справа	слева	
ФА: Med[25%;75%]					
- ножки мозга	0,31 [0,28;0,35]*	0,32 [0,25;0,38]*	0,59 [0,50; 0,62]	0,58 [0,51;0,60]	<0,0001
- заднее бедро внутренней капсулы	0,34 [0,29;0,37]*	0,32 [0,26;0,40]*	0,63 [0,58; 0,66]	0,61 [0,57;0,68]	<0,0001
СКД: Med[25%;75%]					
- ножки мозга	0,91 [0,86;0,98]*	0,91 [0,87;1,01]*	0,80 [0,77; 0,82]	0,80 [0,79;0,82]	<0,0001
- заднее бедро внутренней капсулы	0,94 [0,87;0,99]*	0,94 [0,89;1,02]*	0,75 [0,72;0,78]	0,85 [0,82;0,90]	<0,002

* статистически значимые различия с основной группой (p <0,05; M-Wtest).

3.3.2 Исследование сенсорных проводящих путей у неврологически здоровых пациентов и детей со спастическими формами ДЦП.

Сравнение средних показателей у неврологически здоровых пациентов не выявило достоверной разницы (таблица 3.11).

Таблица 3.11

Средние показатели ФА и СКД по ходу сенсорных проводящих путей у неврологически здоровых пациентов

	Контрольная группа		*p*
	справа	слева	
ФА: Med[25%;75%]			
- таламус	0,297 [0,266; 0,326]	0,298 [0,263; 0,330]	0,51
- задняя таламическая лучистость	0,493 [0,447; 0,561]	0,499 [0,451; 0,549]	0,59
- постцентральная извилина	0,497 [0,399; 0,573]	0,486 [0,396; 0,571]	0,36
СКД: Med[25%;75%]			
- таламус	0,774 [0,747; 0,811]	0,708 [0,791;0,844]	0,63
- задняя таламическая лучистость	0,862 [0,808; 0,891]	0,855 [0,793;0,922]	0,54
- постцентральная извилина	0,783 [0,737; 0,828]	0,780 [0,750;0,832]	0,78

* статистически значимые различия с основной группой (p <0,05; M-Wtest)

При анализе данных на уровне сенсорных проводящих путей у неврологически здоровых пациентов и с двусторонними формами ДЦП (таблица 3.12) выявлены достоверные различия (p<0,0001): снижение показателей ФА и повышение СКД во всех регионах, что свидетельствует о повреждении ипсилатеральных проводящих путей.

Таблица 3.12

Сравнение показателей ФА и СКД у неврологически здоровых пациентов и с двусторонними формами ДЦП по ходу сенсорных трактов

	Пациенты		Контрольная группа		*p*
	справа	слева	справа	слева	
ФА: Med[25%;75%]					
- таламус	0,24	0,22	0,30	0,31	<0,003
- задняя	[0,22;0,28]*	[0,19;0,25]*	[0,27;0,34]	[0,27;0,33]	
таламическая	0,31	0,32	0,40	0,38	<0,01
лучистость	[0,25;0,39]*	[0,29;0,4]*	[0,35;0,46]	[0,36;0,41]	
- постцентральная	0,31	0,33	0,49	0,50	<0,01
извилина	[0,28;0,34]*	[0,27;0,35]*	[0,4;0,57]	[0,40;0,57]	
СКД: Med[25%;75%]					
- таламус	0,90	0,92	0,78	0,83	0,07
	[0,86;1,06]	[0,86;1,06]	[0,77;0,83]	[0,79;0,86]	
- задняя	1,05	1,06	0,79	0,86	<0,01
таламическая	[0,99;1,14]*	[1,02;1,19]*	[0,78;0,83]	[0,81;0,90]	
лучистость	0,95	1,02	0,78	0,77	<0,05
- постцентральная	[0,90;1,12]*	[0,93;1,12]*	[0,73;0,82]	[0,75;0,83]	
извилина					

*- статистически значимые различия с основной группой (p <0,05; M-Wtest).

У пациентов с односторонними формами и неврологически здоровых пациентов достоверные изменения определены на уровне задней таламической лучистости, а также на уровне постцентральной извилины (p<0,05), что связано с частичным повреждение данных проводящих путей (таблица 3.13).

Таблица 3.13

Сравнение показателей ФА и СКД у неврологически здоровых пациентов и с односторонними формами ДЦП по ходу сенсорных трактов

	Пациенты	Контрольная группа		*p*
		справа	слева	
ФА: Med[25%;75%] - таламус	0,32 [0,24; 0,4]	0,30[0,27;0,34]	0,31[0,27;0,33]	0,58
- задняя таламическая лучистость	0,35[0,31;0,41]*	0,40[0,35;0,46]	0,38[0,36;0,41]	<0,005
-постцентральная извилина	0,35[0,28;0,45]*	0,49[0,39;0,57]	0,50[0,40;0,57]	<0,05
СКД: Med[25%;75%] - таламус	0,85[0,83;0,9]*	0,78[0,77;0,83]	0,83[0,79;0,86]	<0,002
- задняя таламическая лучистость	1,02[0,92;1,09]*	0,79[0,78;0,83]	0,86[0,81;0,90]	<0,02
-постцентральная извилина	1,01[0,92;1,10]*	0,78[0,73;0,82]	0,77[0,75;0,83]	<0,05

* статистически значимые различия с основной группой (p <0,05; M-Wtest).

3.3.3 Исследование мозолистого тела у неврологически здоровых пациентов и детей со спастическими формами ДЦП.

У всех групп пациентов: с двусторонними и односторонними формами ДЦП и неврологически здоровых пациентов были проведены сравнения средних показателей ФА и СКД в колене и валике мозолистого тела.

Были выявлены достоверные изменения в структурах мозолистого тела у пациентов с двусторонними формами ДЦП, по сравнению с контрольной группой, показатели ФА с двух сторон были достоверно ниже (p<0,001), а

СКД – достоверно выше (p<0,001) (таблица 3.14). В большинстве случаев вторичные атрофические изменения мозолистого тела были диагностированы и в стволе и в валике.

Таблица 3.14

Сравнение показателей ФА и СКД у неврологически здоровых пациентов и с двусторонними формами ДЦП в структурах мозолистого тела

	Пациенты	Контрольная группа	*p*
ФА: Med[25%;75%]			
- колено	0,52 [0,48;0,58]*	0,75 [0,69; 0,79]	0,001
- валик	0,49 [0,46;0,52]*	0,75 [0,67; 0,8]	0,005
СКД:Med[25%;75%]			
- колено	1,09 [0,98;1,19]*	0,87 [0,82; 0,956]	0,05
- валик	1,10 [1,06;1,12]*	0,85 [0,82; 0,932]	0,001

* статистически значимые различия с основной группой (p <0,05; M-Wtest).

Тем не менее, исследование, показало, что достоверные изменения (p <0,03) в структурах мозолистого тела у пациентов с односторонними формами ДЦП (таблица 3.15), по сравнению с группой неврологически здоровых пациентов, были выявлены на уровне валика мозолистого тела, а СКД на уровне валика и колена мозолистого тела.

Таблица 3.15

Сравнение показателей ФА и СКД у неврологически здоровых пациентов и с односторонними формами ДЦП в структурах мозолистого тела

	Пациенты	Контрольная группа	*p*
ФА: Med[25%;75%] - колено - валик	 0,67 [0,55;0,74] 0,61 [0,58;0,72]*	 0,752 [0,693; 0,791] 0,75 [0,67; 0,846]	0,076 <0,03
СКД:Med[25%;75%] - колено - валик	 0,99 [0,93;1,07]* 0,96 [0,93;1,06]*	 0,871 [0,823; 0,901] 0,852 [0,824; 0,905]	 <0,028 <0,03

* статистически значимые различия с основной группой (p <0,05; M-Wtest).

3.3.4 Сравнение количественных показателей ДТ-МРТ у пациентов со спастическими формами ДЦП.

При сравнении значений ФА в зависимости от формы ДЦП (рисунок 3.5) были выявлены статистически значимые различия между у пациентов со спастическими формами ДЦП в следующих регионах интереса: заднее бедро внутренней капсулы справа (p=0,0001) и слева (p=0,01), задняя таламическая лучистость (p=0,03 справа и p=0,002 слева), постцентральная извилина (p=0,03), колено и валик мозолистого тела (p=0,02 и p=0,04 соответственно).

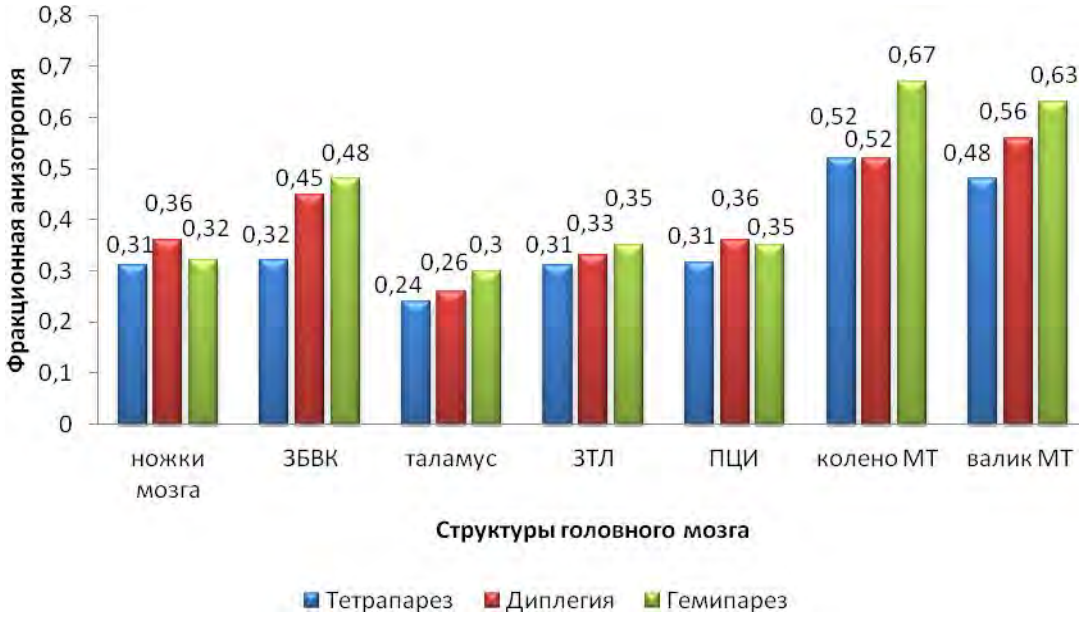


Рисунок 3.5 Сравнение средних значений ФА у пациентов со спастическими формами ДЦП

Примечание. ЗБВК – заднее бедро внутренней капсулы, ЗТЛ – задняя таламическая лучистость, ПЦИ – постцентральная извилина, МТ – мозолистое тело.

При этом у пациентов со спастическим тетрапарезом значение ФА заднего бедра внутренней капсулы справа и слева было статистически значимо меньше (p=0,0001), чем у пациентов со спастической диплегией и гемипарезом (рисунок 3.6).

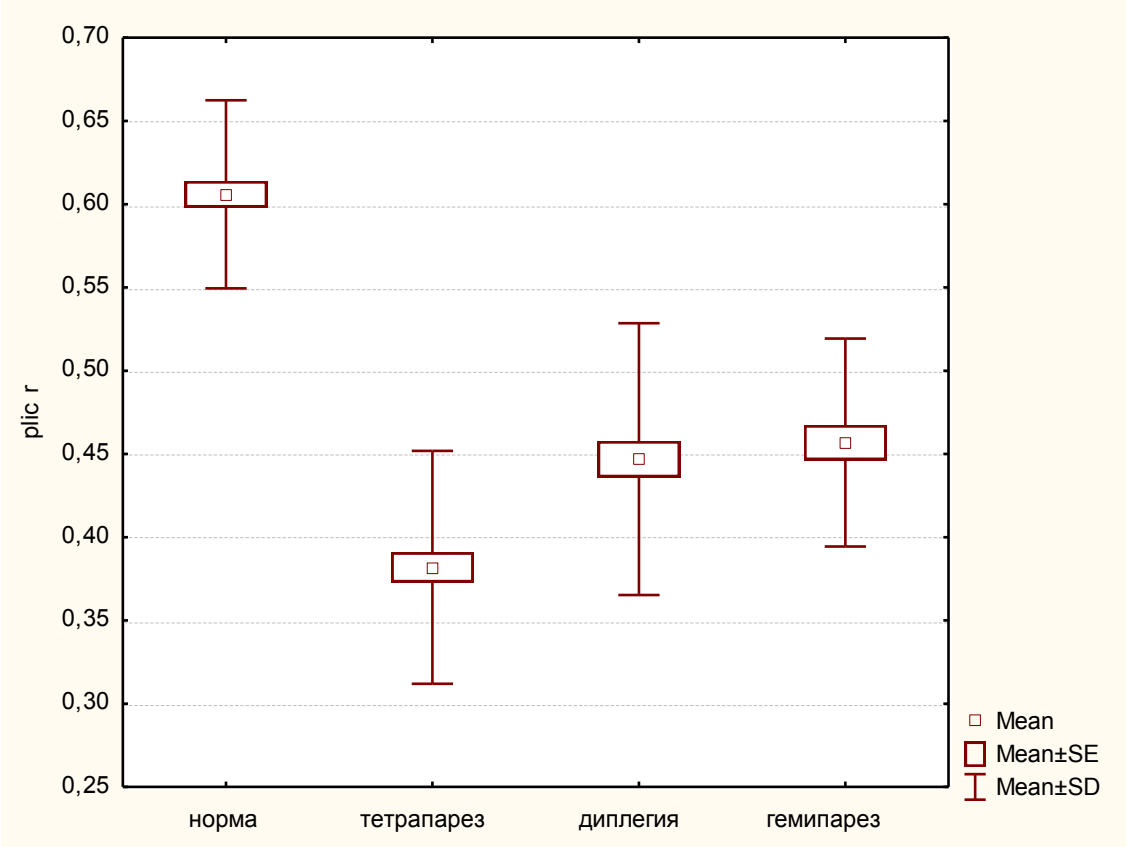


Рисунок 3.6 Значения ФА в области заднего бедра внутренней капсулы у пациентов со спастическими формами ДЦП

Для пациентов со спастическим гемипарезом характерны более высокие значения ФА задней таламической лучистости (рисунок 3.7) справа и слева по сравнению с пациентами со спастическим тетрапарезом и диплегией. Эти данные подтверждают более распространённое поражение белого вещества с вовлечением также и сенсорных волокон у пациентов с тетрапарезом и диплегией по сравнению с пациентами с гемипарезом.

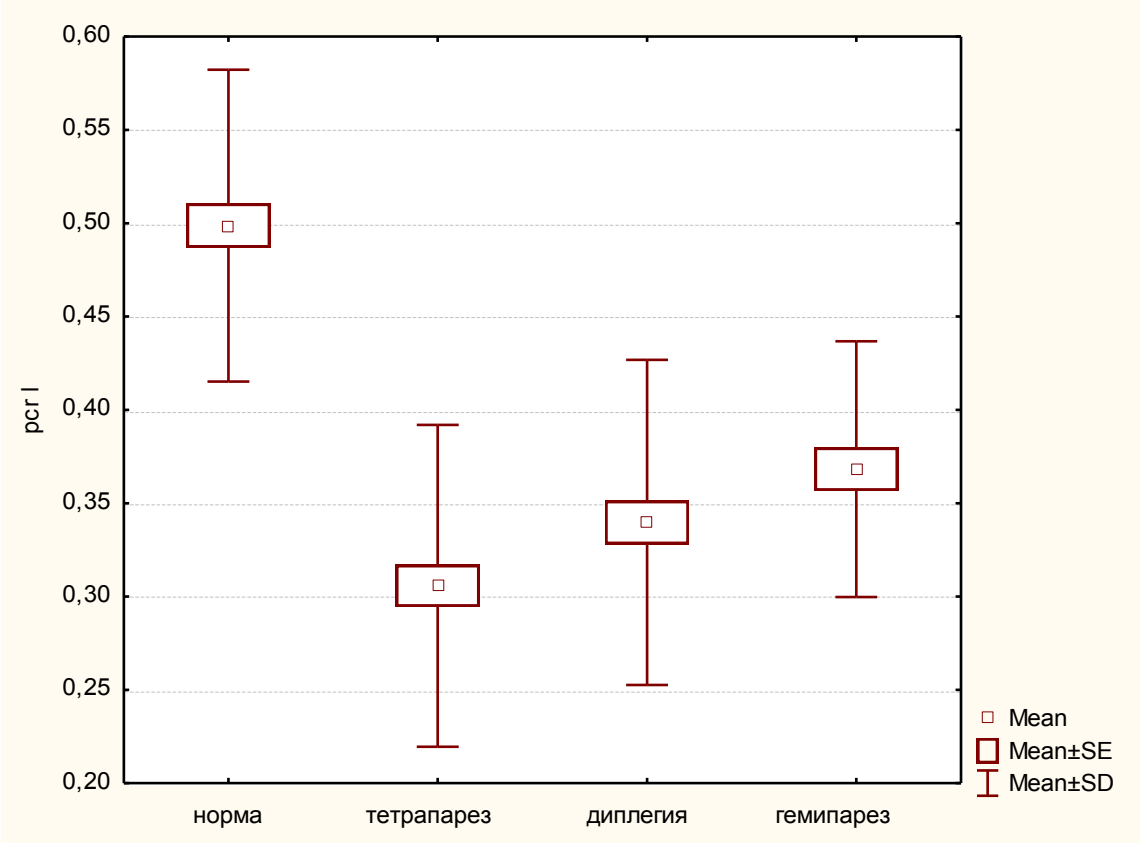


Рисунок 3.7 Значения ФА в области задней таламической лучистости у пациентов со спастическими формами ДЦП

Наибольшее поражение мозолистого тела также характерно для пациентов со спастическим тетрапарезом (рисунок 3.8).

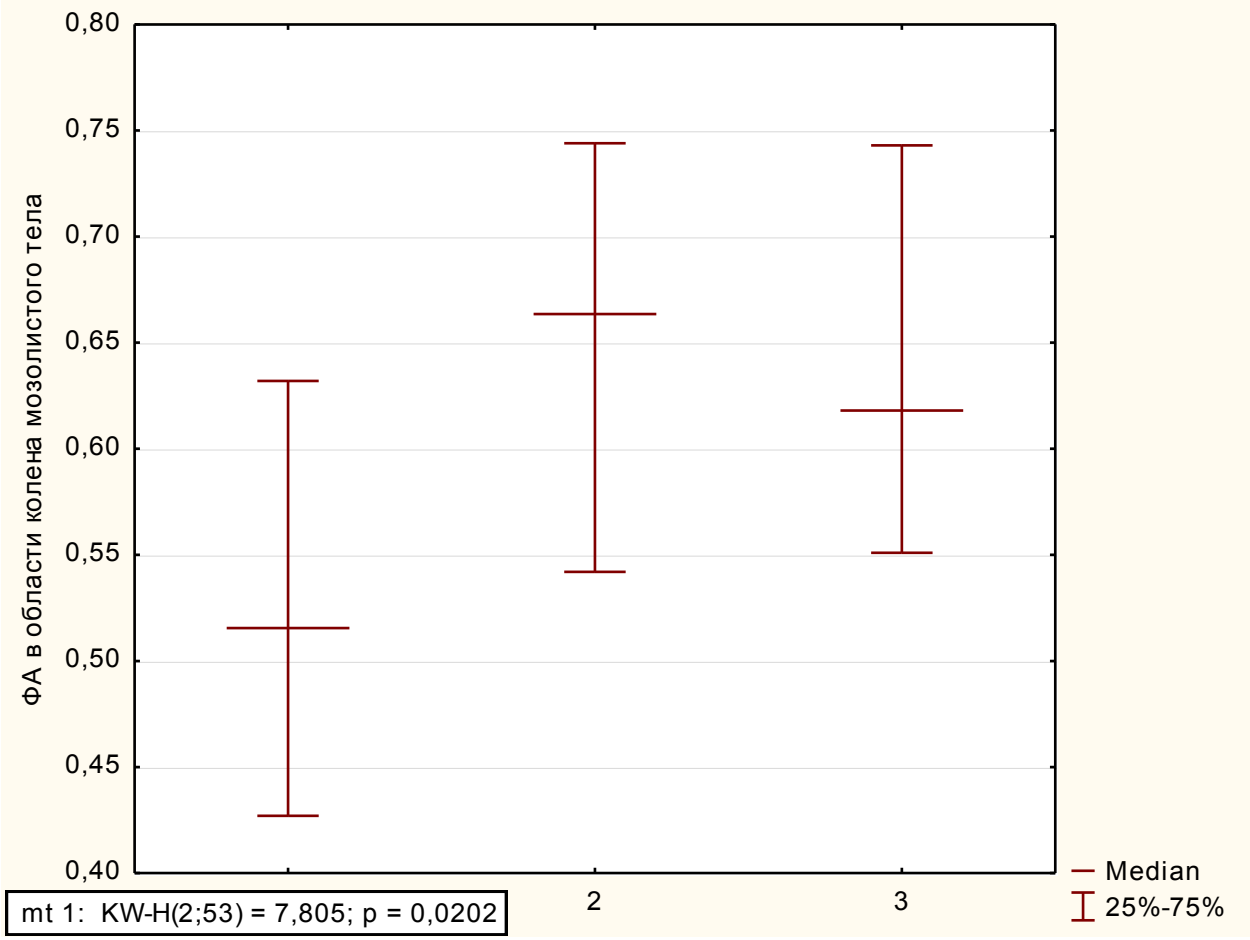


Рисунок 3.8 Значения ФА в области колена мозолистого тела у пациентов с разными формами ДЦП

Примечание. Спастические формы ДЦП: 1 – тетрапарез, 2 – диплегия, 3 – гемипарез.

3.3.5 Сравнение количественных показателей ДТ-МРТ у пациентов в зависимости от уровня больших моторных функций GMFCS.

В зависимости от уровня больших моторных функций по шкале GMFCS мы выделили следующие уровни развития больших моторных функций:

- легкий (GMFCS I-II) – самостоятельная ходьба либо с минимальными трудностями,

- средний (GMFCS III) - ходьба с использованием ручных приспособлений,
- тяжелый (GMFCS IV-V) – использование для передвижения вспомогательных средств реабилитации, полная зависимость от окружающих.

Как было указано выше, легкий уровень (GMFCSI-II) имели 63 (42%) пациента, средний уровень (GMFCSIII) отмечен у 21 (14%) человека, а тяжелый (GMFCSIV-V) был диагностирован у 66 (44%) пациентов.

На рисунке 3.9 представлено сравнение средних значений показателя ФА в разных структурах головного мозга в зависимости от шкалы больших моторных функций.

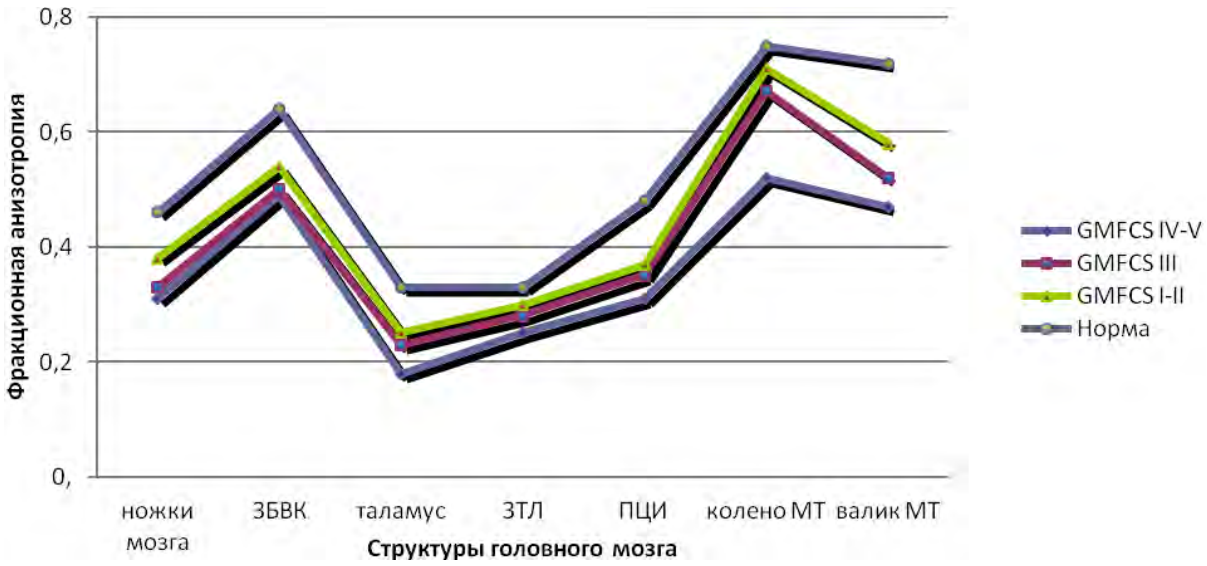


Рисунок 3.9 Корреляция уровня моторного развития по шкале GMFCS и показателя ФА в структурах головного мозга

Примечание. ЗБВК – заднее бедро внутренней капсулы, ЗТЛ – задняя таламическая лучистость, ПЦИ – постцентральная извилина, МТ – мозолистое тело.

При сопоставлении показателей ФА, СКД и уровней моторного развития, было выявлено, что тяжесть двигательных нарушений по шкале GMFCS статистически значимо коррелирует со значением ФА в ножках мозга, заднем бедре внутренней капсулы ($p<0.001$), структурах мозолистого тела ($p<0.05$), задней таламической лучистости и постцентральной извилине ($p<0.05$) (таблицы 3.16, 3.17).

Таблица 3.16

Сравнение средних значений ФА и СКД у неврологически здоровых пациентов и с уровнем развития GMFCS I-II

Показатель ФА		Контрольная группа	GMFCS I-II	*p*
ножки мозга	справа	0,458	0,335*	0,000
	слева	0,459	0,329*	0,000
заднее бедро внутренней капсулы	справа	0,606	0,463*	0,000
	слева	0,604	0,448*	0,000
таламус	справа	0,297	0,265*	0,000
	слева	0,298	0,254*	0,000
задняя таламическая лучистость	справа	0,493	0,374*	0,000
	слева	0,499	0,360*	0,000
постцентральная извилина	справа	0,497	0,374*	0,000
	слева	0,486	0,366*	0,000

колено мозолистого тела		0,743	0,635*	0,000
валик мозолистого тела		0,747	0,592*	0,000
Показатель СКД				
ножки мозга	справа	0,830	0,917*	0,0001
	слева	0,812	0,904*	0,000
заднее бедро внутренней капсулы	справа	0,782	0,892*	0,000
	слева	0,780	0,915*	0,000
таламус	справа	0,789	0,879*	0,000
	слева	0,830	0,913*	0,01
задняя таламическая лучистость	справа	0,860	1,020*	0,000
	слева	0,859	1,023*	0,000
постцентральная извилина	справа	0,790	0,928*	0,000
	слева	0,796	0,934*	0,000
колено мозолистого тела		0,874	1,007*	0,000
валик мозолистого тела		0,849	1,044*	0,000

* статистически значимые различия с основной группой (p <0,05; M-Wtest).

Таблица 3.17

Сравнение средних значений ФА и СКД у пациентов с уровнем развития GMFCS I-III

Показатель ФА		GMFCS I-II	GMFCS III	*p*
ножки мозга	справа	0,335	0,344	0,7
	слева	0,329	0,330	0,9
заднее бедро внутренней капсулы	справа	0,463*	0,421*	0,03
	слева	0,448*	0,418*	0,001
таламус	справа	0,265	0,252	0,49
	слева	0,257	0,248	0,56
задняя таламическая лучистость	справа	0,374	0,331	0,07
	слева	0,360	0,323	0,07
постцентральная извилина	справа	0,374	0,379	0,91
	слева	0,366	0,376	0,4
колено мозолистого тела		0,635*	0,566*	0,048
валик мозолистого тела		0,592*	0,497*	0,052

Показатель СКД				
ножки мозга	справа	0,917*	0,935*	0,03
	слева	0,904*	0,920*	0,02
заднее бедро внутренней капсулы	справа	0,892*	0,976*	0,008
	слева	0,915	0,918	0,3
таламус	справа	0,879*	0,937*	0,02*
	слева	0,913	0,950	0,12
задняя таламическая лучистость	справа	1,020*	1,102*	0,01*
	слева	1,023*	1,108*	0,03*
постцентральная извилина	справа	0,928	0,951	0,09
	слева	0,934	0,965	0,08
колено мозолистого тела		1,007	1,060	0,2
валик мозолистого тела		1,044*	1,187*	0,01

* статистически значимые различия с основной группой (p <0,05; M-W test).

Наиболее низкие значения ФА с двух сторон по ходу кортикоспинального тракта были выявлены у пациентов с уровнем моторного развития GMFCS IV–V и исходом в спастический тетрапарез (таблица 3.18). На рисунке 3.10 представлен показатель фракционной анизотропии на уровне ЗБВК у

пациентов с различными уровнями моторного развития, наиболее низкие значения выявлены у пациентов с IV-V уровнем развития по шкале GMFCS.

Полученные данные подтверждают, что наиболее чувствительным индикатором проводящих путей является показатель фракционной анизотропии.

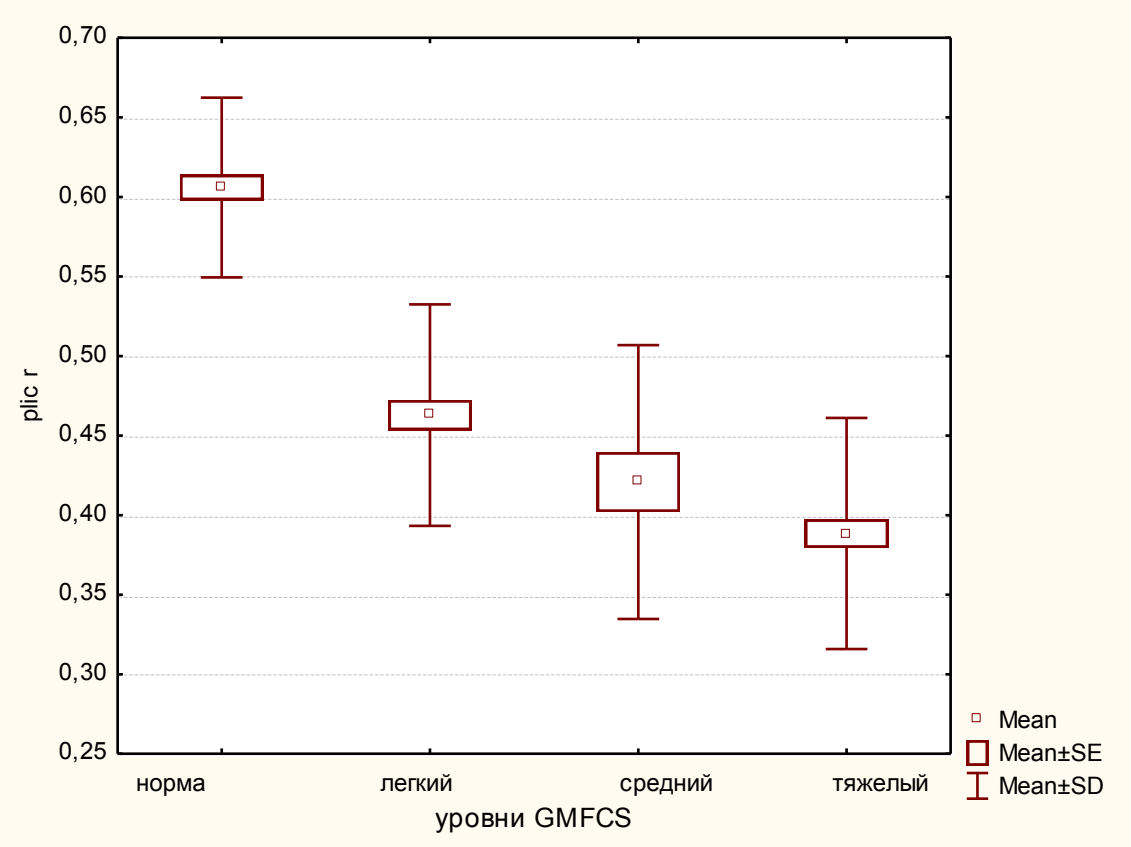


Рисунок 3.10 Значения ФА в области заднего бедра внутренней капсулы у пациентов с разными уровнями моторного развития по шкале GMFCS

Таблица 3.18

Сравнение средних значений ФА и СКД у пациентов с уровнем развития GMFCS III-V

Показатель ФА		GMFCS III	GMFCS IV-V	*p*
ножки мозга	справа	0,344*	0,304*	0,02
	слева	0,330*	0,298*	0,04
заднее бедро внутренней капсулы	справа	0,421*	0,388*	0,006
	слева	0,443*	0,383*	0,002
таламус	справа	0,252	0,239	0,22
	слева	0,248	0,241	0,70
задняя таламическая лучистость	справа	0,331	0,308	0,23
	слева	0,323	0,304	0,17
постцентральная извилина	справа	0,379	0,334	0,07
	слева	0,376*	0,327*	0,001
колено мозолистое тело		0,556	0,509	0,20
валик мозолистое тело		0,497	0,440	0,28

Показатель СКД				
ножки мозга	справа	0,935*	0,911*	0,05
	слева	0,920	0,928	0,54
заднее бедро внутренней капсулы	справа	0,976*	0,934*	0,03
	слева	0,918*	0,972*	0,01
таламус	справа	0,937	0,961	0,22
	слева	0,950	0,988	0,34
задняя таламическая лучистость	справа	1,102	1,107	0,87
	слева	1,108	1,136	0,88
постцентральная извилина	справа	0,951	1,003	0,14
	слева	0,965*	1,038*	0,03
колено мозолистое тело		1,060	1,150	0,1
валик мозолистое тело		1,187	1,188	0,73

* статистически значимые различия с основной группой (p <0,05; M-W test).

Также, в нашем исследовании, было включено 18 детей с массой тела при рождении менее 1500 г. Значения ФА различных проводящих путей головного мозга сравнивались с нормативными значениями, полученными при обследовании сопоставимой по возрасту и полу группой здоровых детей. Установлено, что у детей с низкой массой тела при рождении низкое

значение ФА в области заднего бедра внутренней капсулы является статистически значимым предиктором развития ДЦП. Так, в данной группе у пациентов со сниженной ФА диагноз ДЦП в последующем был установлен в 15 случаях, в связи с чем, данный нейровизуализационный показатель может, вероятно, использоваться в качестве предиктора тяжести ДЦП. При обследовании 13 недоношенных детей (средний возраст на момент включения в исследование – 18 месяцев) с экстремально низкой массой телой при рождении была выявлена статистически значимая корреляционная связь между значением ФА кортикоспинального тракта и тяжестью двигательных нарушений в более позднем возрасте. Значение ФА менее 0,5 и наличием очагов перивентрикулярной лейкомаляции является предиктором тяжести двигательного развития в отдаленные сроки.

3.4. Исследование проводящих путей у неврологически здоровых пациентов.

По данным проведенной структурной МРТ и диффузионно-тензорной МРТ и трактографии у здоровых пациентов отмечаются правильно сформированные структуры головного мозга, высокий уровень фракционной анизотропии (рисунок 3.11). При трехмерной реконструкции проводящих путей патологических отклонений не выявлено.

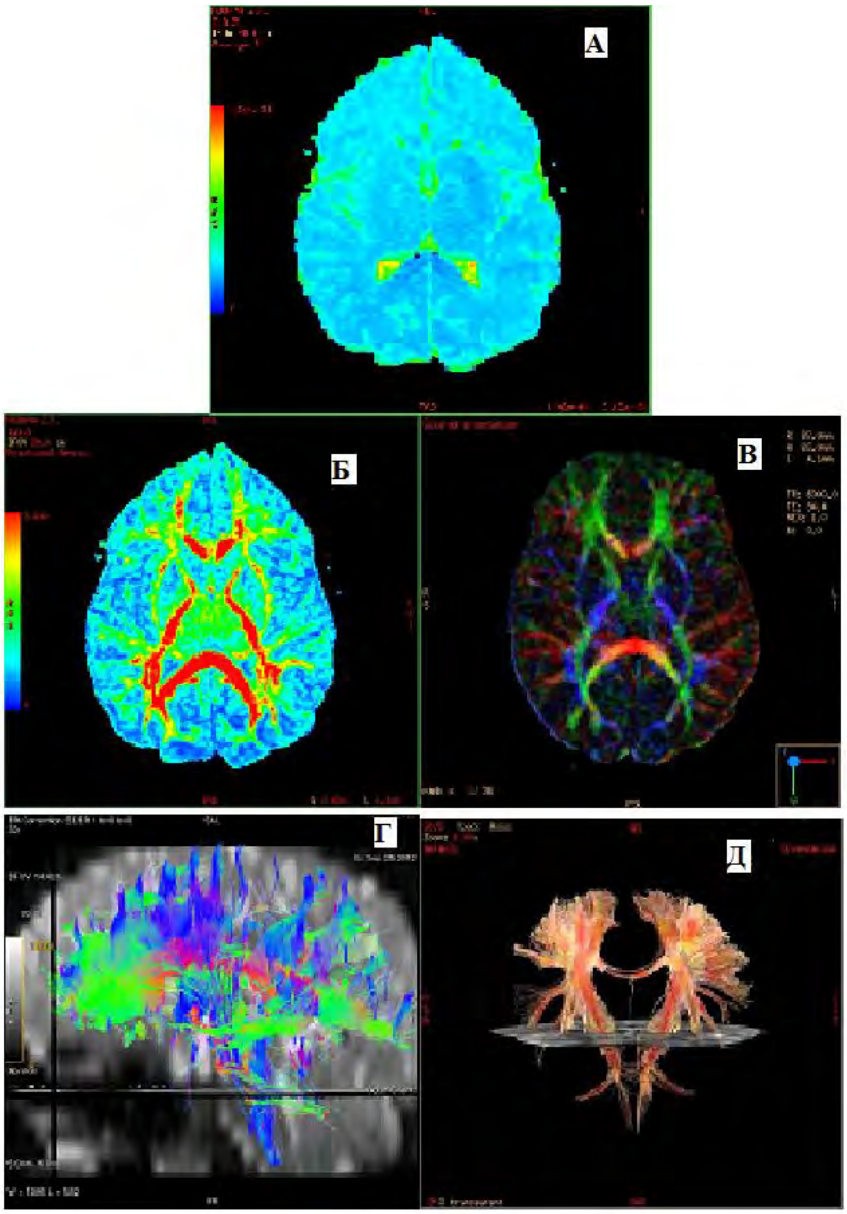


Рисунок 3.11 ДТ-МРТ головного мозга здорового пациента

Примечание. а – СКД-карта; б – карта фракционной анизотропии; в – структурная карта с применением цветового кодирования; г – 3D-реконструкция мозолистого тела на сагиттальном срезе (цветовое кодирование); д – 3D-реконструкция кортикоспинальных трактов.

Кортикоспинальный тракт имеет четкую однонаправленность и визуализируется на всем уровне его прохождения (рисунок 3.12)

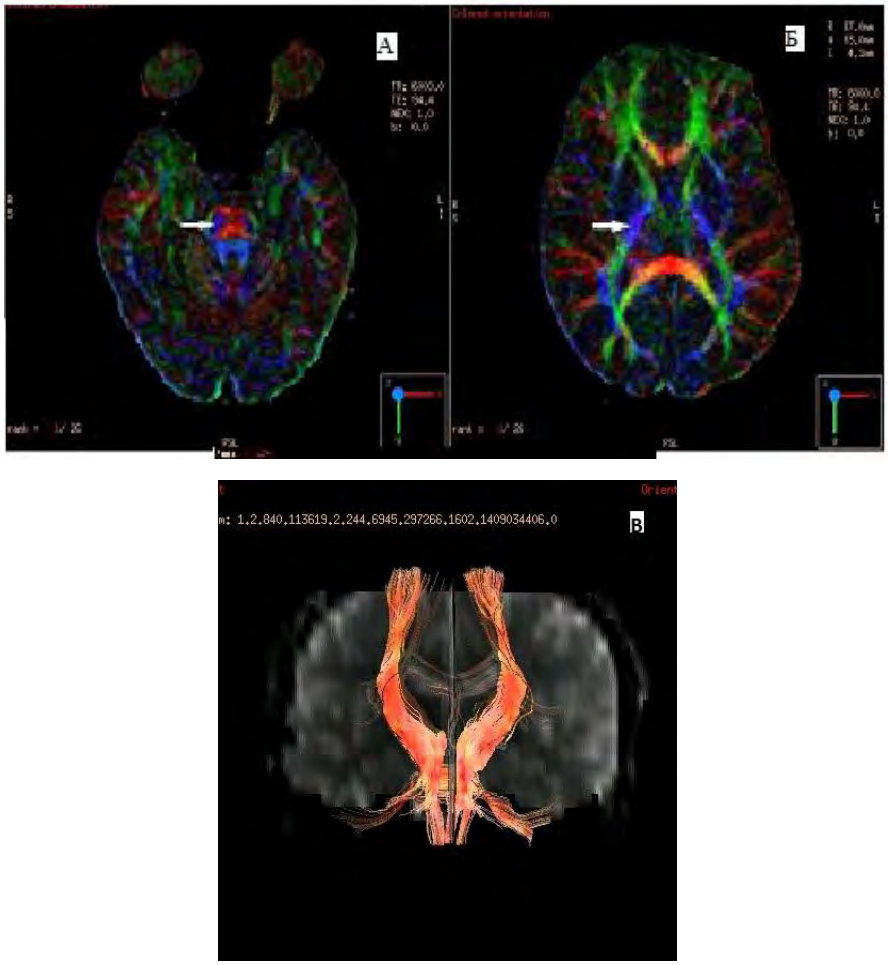


Рисунок 3.12 3D-реконструкция кортикоспинальных трактов

Исследование сенсорных проводящих путей (рисунок 3.13) также не выявило патологические отклонения у неврологическпи здоровых пациентов.

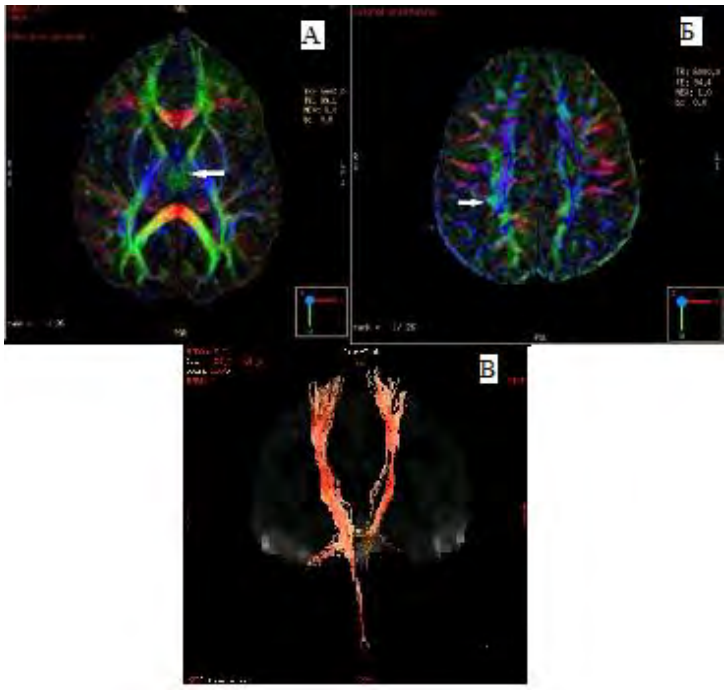


Рисунок 3.13 3D-реконструкция сенсорных трактов

Построение трехмерного изображения мозолистого тела (МТ) проводилось на среднесагиттальном уровне с использованием цветовой карты ФА с последующей трехмерной реконструкцией комиссуральных проводящих путей (рисунок 3.14).

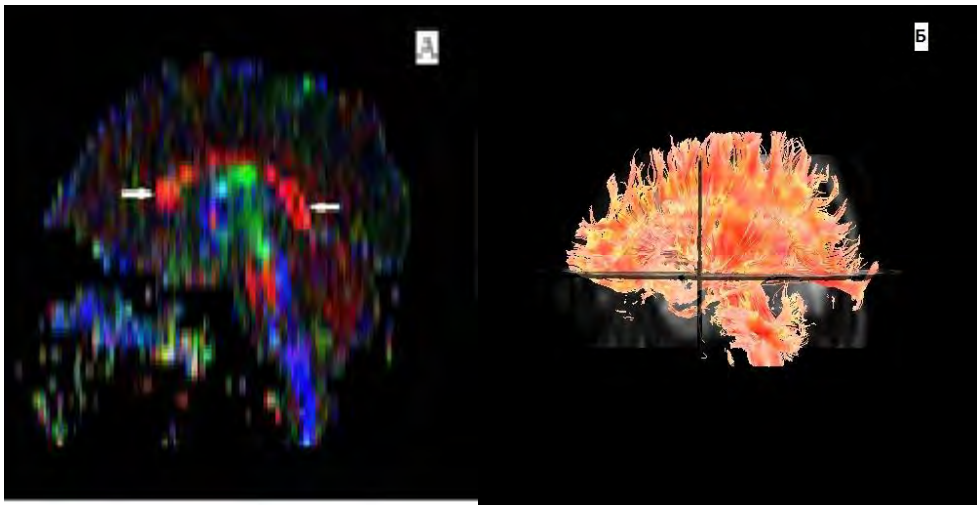


Рисунок 3.14 3D-реконструкция мозолистого тела

3.5. Динамическое исследование проводящих путей у пациентов с ДЦП.

Повторные исследования ДТ-МРТ проведены 17 пациентам в сроки от 6 до 42 месяцев (5 пациентов имели уровень развития GMFCS I, 2 человека – GMFCS II-III и у 10 детей диагностирован уровень GMFCS IV-V). Качественный и количественный анализ данных ДТ-МРТ с последующей реконструкцией проводящих путей в динамическом исследовании показал, что у 5 из 17 пациентов к моменту повторного исследования сохранялся спастический гемипарез с легким двигательным дефицитом (GMFCSI). При первом исследовании на фоне снижения значений ФА по ходу кортикоспинальных трактов у них не было выявлено значимой асимметрии кортикоспинальных двигательных волокон. Показатель фракционной анизотропии был ниже, чем у неврологически здоровых пациентов, но достоверно не отличался от них. Однако, при повторном исследовании отмечена отрицательная динамика - при трехмерной реконструкции выявлено значимое истончение волокон на контрлатеральной парезу стороне (рисунок 3.15).

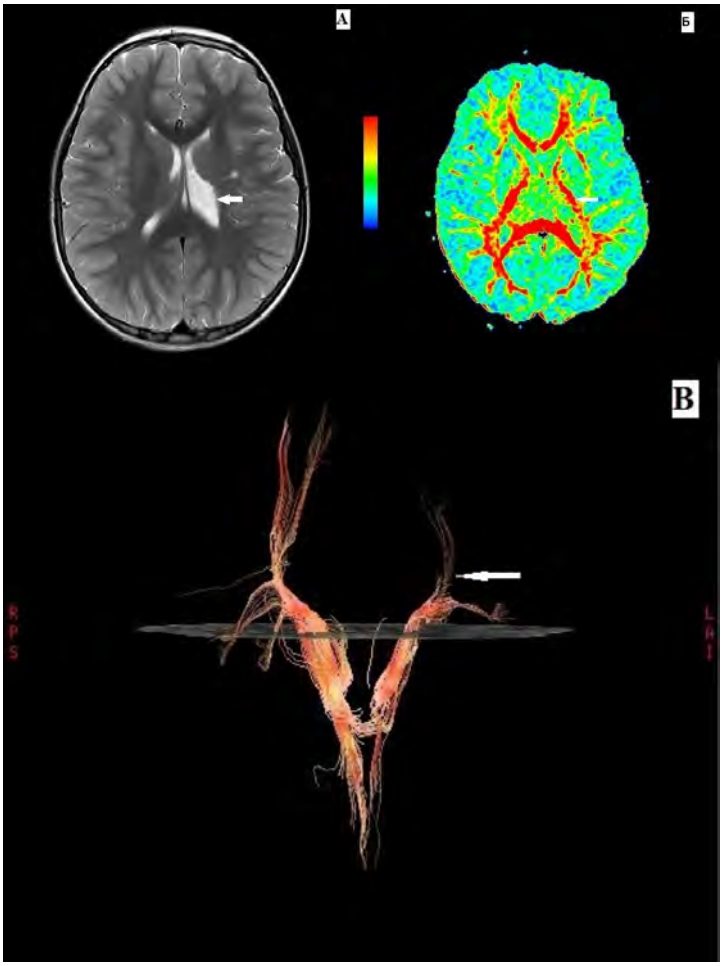


Рисунок 3.15 ДТ-МРТ и трактография пациента со спастическим гемипарезом

Примечание. МРТ головного мозга пациентки З., 6 лет 7 мес, с диагнозом ДЦП, спастический правосторонний гемипарез. Т2-ВИ, поперечный срез (А) - в задних отделах лобной доли левого полушария, перивентрикулярно, с распространением на заднее бедро внутренней капсулы определяется (отмечено стрелками) участок глиозных изменений, тело левого бокового желудочка деформировано, вторично атрофически (компенсаторно) расширено. Карта фракционной анизотропии (Б) – уменьшение степени анизотропии на уровне заднего бедра внутренней капсулы слева. Трехмерная реконструкция кортикоспинального тракта (В) – отмечается истончение и прерывание количества волокон слева.

У 10 пациентов, имевших в клинической картине с самого начала тяжелые двигательные нарушения (GMFCS IV-V) с исходом в спастический тетрапарез и тяжелую инвалидизацию, эти же изменения отмечались и повторном исследовании. На МРТ были выявлены выраженные перивентрикулярные изменения с субатрофическими и атрофическими изменениями коры головного мозга, вторичным расширением боковых желудочков. При сравнении реконструкции КСТ при первом и втором исследовании отмечалось уменьшение и истончение количества волокон на всем протяжении, значительное истончение и даже потеря волокон мозолистого тела с явлениями его выраженной атрофии (рисунок 3.16,3.17). Выявленные структурные изменения КСТ и мозолистого тела сопровождались достоверным (по сравнению с исследованием в раннем периоде) снижением показателей фракционной анизотропии по ходу кортикоспинальных трактов с двух сторон, а также в структурах мозолистого тела ($p<0,05$) (таблица 3.19).

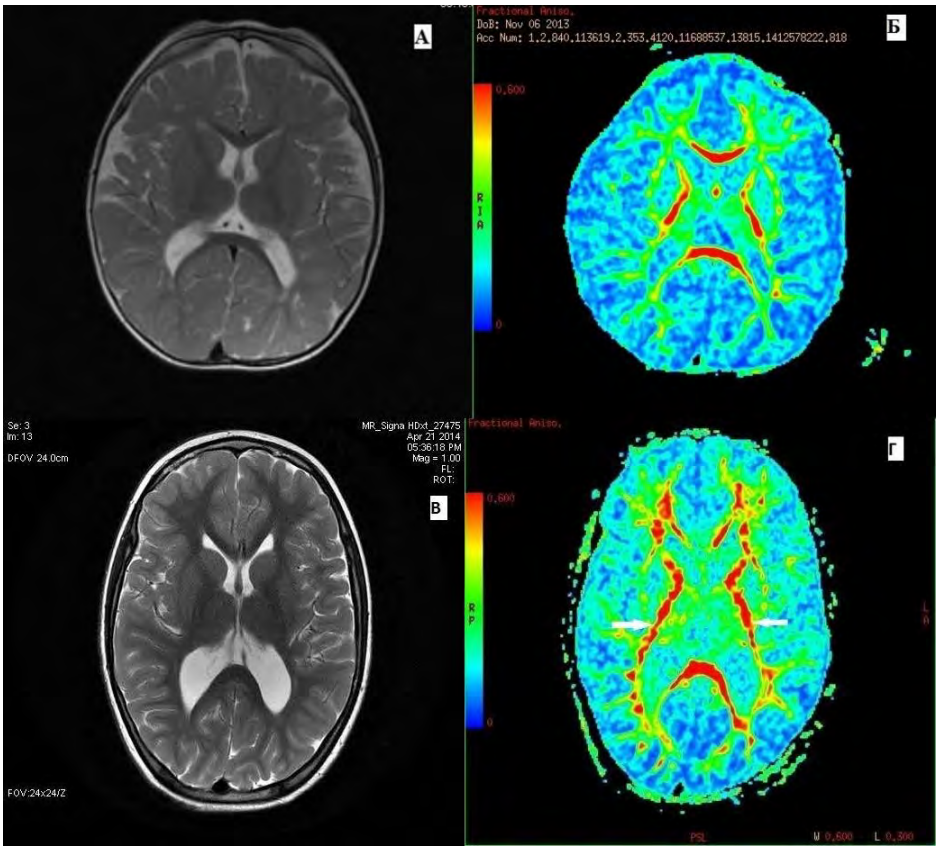


Рисунок 3.16 Структурная МРТ пациента с диагнозом: ДЦП, спастический тетрапарез в динамике

Примечание. МРТ головного мозга пациента Д., 5 лет 4 мес, с диагнозом: ДЦП, спастический тетрапарез. Исход – в тяжелую инвалидизацию. Первое исследование в возрасте 10 мес: в режиме ДВИ (А) выявлены постгипоксические изменения в лобно-теменных отделах полушарий мозга с расширением боковых желудочков. На карте ФА (Б) в саггитальной проекции – диффузное снижение фракционной анизотропии во всех структурах головного мозга. Повторное исследование в возрасте 5 лет 4 мес: в режиме Т2-ВИ (В) определяются глиозные изменения в лобно-теменных отделах полушарий мозга с вторичным расширением боковых желудочков; на карте ФА (Г) – отмечается обеднение степени фракционной анизотропии на уровне заднего бедра внутренней капсулы с двух сторон и в структурах мозолистого тела.

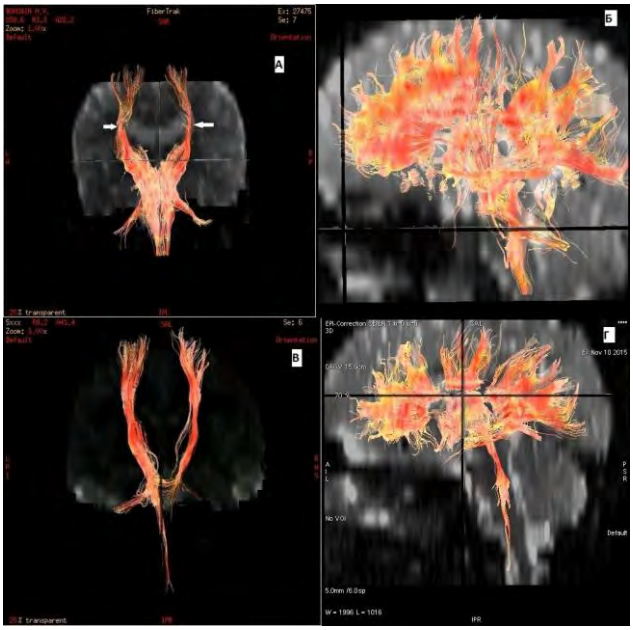


Рисунок 3.17 Реконструкция кортикоспинальных трактов и мозолистого тела у пациента с диагнозом ДЦП, спастический тетрапарез в динамике

Примечание. МРТ головного мозга пациента Д., 5 лет 4 мес, с диагнозом: ДЦП, спастический тетрапарез. Исход – в тяжелую инвалидизацию. Первое исследование в возрасте 10 мес: при трехмерной реконструкции кортикоспинального тракта (А) отмечается умеренная асимметрия КСТ с двух сторон, укорочение и частичная потеря волокон МТ (Б). Повторное исследование в возрасте 5 лет 4 мес: выявлена отрицательная динамика в виде более явного истончения волокон КСТ (В), отсутствие части волокон, в большей части задней половины (Г). Исход – тяжелая инвалидизация.

Таблица 3.19

Динамика показателей ФА в разных структурах головного мозга у пациентов с уровнем развития GMFCS IV-V

ФА:Med[25%;75%]	Ранний период	Поздний период	*p*
Мозолистое тело на уровне:			
- колено	0,243 [0,154; 0,362]*	0,438 [0,364; 0,528]*	0,01
- валик	0,357 [0,195; 0,427]*	0,478 [0,428; 0,596]*	0,000
Кортикоспинальный тракт на уровне:			
- ножки мозга	0,173 [0,132; 0,242]*	0,294 [0,272; 0,333]*	0,001
- заднее бедро внутренней капсулы	0,201 [0,157; 0,251]*	0,387 [0,326; 0,431]*	0,000
Сенсорные проводящие пути на уровне:			
- таламус	0,156 [0,101; 0,210]*	0,241 [0,215; 0,372]*	0,000
- задняя таламическая лучистость	0,158 [0,118; 0,238]*	0,283 [0,248; 0,365]*	0,001
- постцентральная извилина	0,196 [0,170; 0,247]*	0,317 [0,282; 0,358]*	0,000

* статистически значимые различия с основной группой (p <0,05; M-W test).

Два пациента имели при первом исследовании уровень двигательного развития GMFCS II-III и явные признаки пирамидной недостаточности, были способны к самостоятельному передвижению с небольшими ограничениями и/или использованием ортопедо-технических средств реабилитации, по МР-данным выявлялись умеренные перивентрикулярные изменения. При построении КСТ отмечалось уменьшение количества волокон, уменьшение плотности или укорочение волокон МТ, преимущественно в теменных и затылочных отделах с признаками его частичной или выраженной атрофии.

Количественный анализ у данных пациентов показал, что при первом исследовании показатели фракционной анизотропии были достоверно ниже нормы в колене и валике мозолистого тела, а также по ходу кортикоспинального тракта на уровне заднего бедра внутренней капсулы ($p<0,01$). При повторном исследовании показатели анизотропии в валике и колене мозолистого тела достоверно ухудшились, и они были достоверно ниже нормы к моменту исследования в более позднем периоде ($p<0,05$). При этом у данных пациентов во втором исследовании в клинической картине стал более выраженным двигательный дефицит, что свидетельствует о высокой прогностической значимости данного метода, когда изменения в проводящей системы визуализируются еще до начала клинического ухудшения состояния.

Среди пациентов группы с ДЦП было 18 детей, родившихся глубоко недоношенными с массой тела при рождении менее 1500 г. Значения функциональной анизокории (ФА) различных проводящих путей головного мозга сравнивались с нормативными значениями, полученными при обследовании сопоставимой по возрасту и полу группой здоровых детей. Установлено, что у детей с низкой массой тела при рождении низкое значение ФА в области заднего бедра внутренней капсулы является статистически значимым предиктором развития ДЦП. Так, в данной группе у пациентов со сниженной ФА диагноз ДЦП в последующем был установлен в 83,3% случаях (у 15 больных). У 13 из этих 15 недоношенных детей (средний возраст на момент включения в исследование – 18 месяцев) с экстремально низкой массой тела при рождении была выявлена статистически значимая корреляция между значением ФА кортикоспинального тракта и тяжестью двигательных нарушений в более позднем возрасте. Значение ФА менее 0,5 и наличие очагов перивентрикулярной лейкомаляции является предиктором тяжести нарушения двигательного развития в отдаленные сроки.

Таким образом, наши исследования показали, что при постгипоксических состояниях уже в раннем неонатальном периоде наблюдаются изменения

структуры проводящих путей (кортикоспинальных трактов, мозолистого тела), которое наиболее отчетливо проявляются через 12-24 месяца и позже у больных с исходом в глубокую инвалидизацию.

3.6 Клинический пример:

Мальчик А., 4 лет 5 мес. поступил в отделение восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России впервые с диагнозом: Детский церебральный паралич: спастический правосторонний гемипарез. Уровень больших моторных функций GMFCS II., для проведения диагностических и реабилитационных мероприятий. Ранее не проводились инструментальные методы обследования головного мозга.

При клиническом осмотре: умеренная задержка психо-речевого развития, легкая лицевая асимметрия слева, по остальным черепно-мозговым нервам – без патологической симптоматики. В двигательной сфере отмечается гемипаретическая походка, ограничение движений в правых конечностях за счет патологического мышечного тонуса. Повышение сухожильных рефлексов с мышц правых конечностей. Встает из положения сидя с пола и кресла с опорой. Ходит самостоятельно, не используя ортопедические приспособления для передвижения по горизонтальной поверхности вне дома. Испытывает трудности при беге и прыжках. При оценке больших моторных функций мальчик соответствовал уровню II по шкале GMFCS.

При проведении МРТ головного мозга определялась порэнцефалическая киста в проекции заднелобно-височно-теменных отделов левого полушария вследствие перенесенного локального инсульта, тело левого бокового желудочка деформировано, вторично атрофически (компенсаторно) расширено (рисунок 3.18А). При построении карта фракционной анизотропии (рисунок 3.18Б) выявлено уменьшение степени анизотропии на уровне заднего бедра внутренней неравномерное истончение и снижение показателя фракционной анизотропии внутренней капсулы левого

полушария, что соответствует зоне поражения (таламус, заднее бедро внутренней капсулы, скорлупа, бледный шар, лучистый венец). Также диагностированы вторичные атрофические изменений мозолистого тела в стволе и валике. Трехмерная реконструкция двигательных путей показала значимое уменьшение числа волокон трактов поврежденного левого полушария: истончение и обеднение волокон кортикоспинального тракта слева, а также практически полное прерывание комиссуральных волокон (рисунок 3.18В).

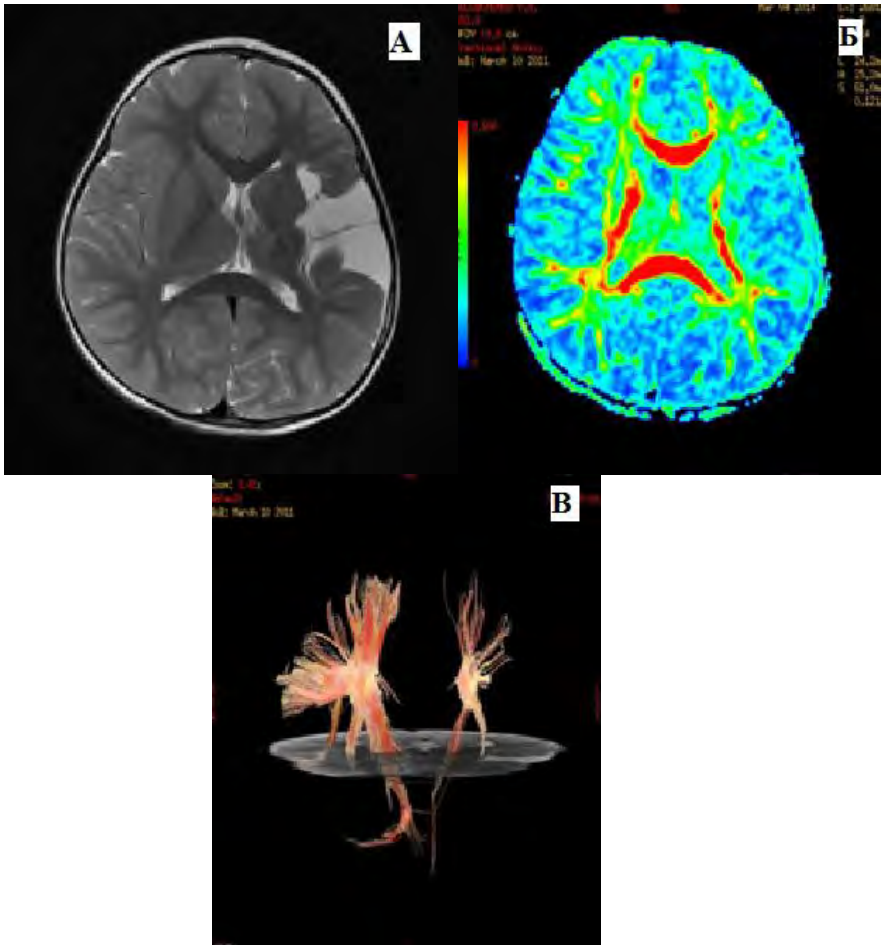


Рисунок 3.18 МРТ головного мозга пациента А. с диагнозом ДЦП: спастический правосторонний гемипарез

Данный клинический пример демонстрирует, что при распространенном поражении заднего бедра внутренней капсулы, в котором кортикоспинальный тракт является одним из важнейших составляющих, возникали более грубые двигательные нарушения.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день гипоксически-ишемические повреждения головного мозга, в т.ч. ДЦП, являются одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии и детской неврологии, что обусловлено высокими показателями распространённости и инвалидизации детского населения, высокими финансовыми затратами общества и государства. ДЦП является наиболее частой причиной инвалидности в детском возрасте, сопровождается неблагоприятным влиянием на социальную и учебную адаптацию ребёнка и в целом на демографические и социальные процессы в обществе. В настоящее время установлено, что ДЦП является гетерогенным состоянием как в отношении тяжести проявлений, так и в отношении прогноза. В связи с этим большое значение имеет изучение факторов, определяющих возможности восстановления, а также разработка методов, определяющих морфофункциональный субстрат нервных и психических нарушений и способных являться предиктором эффективности терапии.

Активное развитие методов нейровизуализации, прежде всего МРТ, позволило описать основные изменения головного мозга, лежащие в основе развития ДЦП, которые ранее выявлялись лишь при проведении патоморфологического исследования. Показано, что в большинстве случаев субстратом ДЦП являются различные варианты поражений белого и серого вещества, врождённые аномалии и мальформации, изменения со стороны ликворовыводящей системы, участки постнатальной ишемии. Несмотря на высокую информативность МРТ в отношении выявления структурной патологии, данный метод обладает лишь умеренным прогностическим значением. В связи с этим, большой интерес вызывает возможность использования при ДЦП и гипоксически-ишемических повреждениях новых технологий нейровизуализации, таких как ДТ-МРТ. Данный метод на основании измерения диффузии воды позволяет оценивать целостность и созревание церебральных проводящих путей. В значительном количестве

исследований показана возможность выявления при ДТ-МРТ микроструктурных изменений белого вещества у детей с ДЦП, хорошая сопоставимость данных с клиническими признаками течения заболевания, прогностическое значение и изменение в процессе терапии.

Однако, все эти работы выполнены за рубежом. Поэтому в российской клинической практике до настоящего времени точно не определены оптимальные сроки проведения исследования, не установлено место ДТ-МРТ среди других методов нейровизуализации, не разработан оптимальный алгоритм обследования детей с ДЦП и гипоксически-ишемическими поражениями с помощью методов нейровизуализации, нет и отечественной референсной базы значений показателей ДТ-МРТ у неврологически здоровых детей.

Для того, чтобы ответить на поставленные вопросы, нами проведен анализ анамнестических и клинических данных 150 пациентов со спастическими формами ДЦП и 50 неврологически здоровых пациентов, проходивших комплексное обследование и лечение в отделении восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России с 2013 по 2015 гг.. В нашем исследовании все пациенты со спастическими формами ДЦП в зависимости от тяжести клинической картины были подразделены на две группы: с одно- и двусторонними формами. Также у пациентов со спастическими формами ДЦП определялся уровень больших моторных функций по шкале GMFCS, которая отражает тяжесть моторного дефицита, соотнесенную с возрастом ребенка, что дает более объективную информацию о состоянии двигательного развития ребенка. Общее число пациентов со спастическими формами ДЦП составило: с двусторонними формами – 115 человек, с односторонними – 35 человек. Контрольную группу составили 50 детей без неврологической патологии. Всем пациентам проводился клинический осмотр и стандартный протокол МРТ с последующей диффузионно-тензорной МРТ и трактографии.

Детский церебральный паралич, согласно современным представлениям, является непрогрессирующим заболеванием ЦНС, развитие которого связано с перинатальным поражением головного мозга на различных этапах развития внутриутробного плода или новорожденного [1]. Основой клинической картины ДЦП являются разнообразные двигательные нарушения, изменения мышечного тонуса, задержка психо-речевого развития и другие нарушения. До настоящего времени крайне актуальным является изучение диагностических и прогностических маркеров ДЦП, а также развитие методов, способствующих уточнению реабилитационного потенциала больных с целью выработки персонифицированной программы реабилитации. Это связано с крайней гетерогенностью ДЦП, касающейся как тяжести клинических проявлений и патоморфологического субстрата, так и прогноза в отношении восстановления функций.

В настоящее время МРТ головного мозга активно используется для оценки структурных изменений головного мозга у детей с ДЦП и постгипоксическими состояниями [21]. Современная структурная МРТ с применением тонких срезов позволяет выявить минимальные анатомические изменения серого и белого вещества. У детей раннего возраста с помощью МРТ проводят точную оценку процессов миелинизации и зрелости нервной системы [20]. Все эти возможности МРТ имеют важное значение для диагностики врожденных и приобретенных (как правило, постгипоксических) изменений головного мозга.

В рутинной клинической практике наиболее часто применяется МРТ в стандартных режимах, позволяющая выявить при ДЦП основные структурные изменения – участки глиозных изменений и повреждения серого вещества, ишемические изменения, мальформации и пороки развития, диффузную и локальную атрофию, изменения ликворопроводящей системы. Однако в современной литературе неоднократно обсуждались вопросы, связанные с низкой чувствительностью и специфичностью изменений, выявляемых при стандартном протоколе МРТ, их неясное прогностическое и

диагностическое значение, нередко возникающие трудности в интерпретации полученных данных, отсутствие точных данных об этиопатогенетических механизмах формирования визуализируемых изменений [61, 62, 76, 38, 21, 117, 40].

Наиболее хорошо изученной формой поражения белого вещества у детей с постгипоксическими состояниями является перивентрикулярная лейкомаляция, которая представляет собой области относительно симметричного билатерального коагуляционного некроза белого вещества головного мозга с характерным перивентрикулярным расположением [73, 76]. По данным ряда авторов [67,83], предполагается, что основным этиопатогенетическим механизмом развития перивентрикулярной лейкомаляции является перенесенное гипоксически-ишемическое повреждение [69].

Одним из интенсивно развивающихся методов нейровизуализации в педиатрии является диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография и трактография (ДТ-МРТ) – методика, позволяющая выявлять минимальные изменения проводников головного мозга путем оценки таких показателей, как фракционная анизотропия (ФА) и средний коэффициент диффузии (СКД) в структурах головного мозга [89, 98]. В проведённых к настоящему времени работах с применением этого метода получены неоднозначные и даже противоречивые результаты в отношении диагностических и прогностических возможностей ДТ-МРТ, а также правомочности проведения клинико-нейровизуализационных сопоставлений [20, 85, 74]. В то же время большинство международных авторов отмечают, что ДТ-МРТ является важным методом изучения микроструктурных изменений белого вещества головного мозга при ДЦП. Методика может помочь уточнить патофизиологию заболевания, патогенез развития основных двигательных нарушений, детально изучить миелинизацию белого вещества при динамическом наблюдении, а также оценить реабилитационный потенциал с разработкой прогностических предикторов и биомаркёров

заболевания. Это особенно важно при определении повреждений проводящих путей белого вещества у детей с церебральными параличами *in vivo*.

Необходимо еще раз акцентировать внимание на том, что при диффузионно-взвешенной МРТ мы наблюдаем движения именно молекул воды. Неповрежденное, нормально сформированное белое вещество головного мозга состоит из скопления аксонов нервных клеток. Каждый аксон обернут несколькими слоями миелина — билипидной мембраной, образованной отростками специализированных глиальных клеток (олигодендроцитов). Благодаря этому создаются условия для направленного движения биомолекул внутри аксонов, и именно это преимущественно определяет относительно высокие коэффициенты ФА неповрежденного белого вещества.

Различные повреждающие факторы (в основном гипоксия и ишемия) вызывают гибель нейронов с развитием глиоза — заместительного увеличения числа глиальных элементов. В поврежденной ткани меньше аксонов и еще меньше — правильно миелинизированных аксонов. Нарушается структурированность нервных трактов с уменьшением коэффициента ФА и увеличением диффузионной способности для биомолекул.

В нашем исследовании при проведении МРТ головного мозга в стандартных режимах были выявлены структурные изменения у всех 150 пациентов. У детей с двусторонними формами ДЦП преобладали перивентрикулярные изменения, из них в половине случаев (63 из 115, 54,8 %) – выраженной степени. У 9 из 115 (7,8%) пациентов клиническая картина двусторонней формы ДЦП была сформирована сочетанным повреждением перивентрикулярного белого вещества и подкоркового серого вещества. Сопутствующие атрофические изменения коры головного мозга выявлены у 59 (39 %) пациентов.

У пациентов с односторонними формами ДЦП в 25 из 35 случаев (71,4 %) выявлены повреждения перивентрикулярного белого вещества. В 3 (10 %) случаях имелись признаки ранее перенесенного инсульта/инфаркта в контралатеральной парезу стороне, сопровождающиеся повреждением прилежащей коры головного мозга. В 5 из 30 случаев (16,6%) выявлены признаки аномалии развития головного мозга: кортикальной дисплазии (пахигирия, полимикрогирия, шизэнцефалия), гемиатрофии одного полушария. Таким образом, гемипаретическая форма ДЦП была обусловлена не только локальным повреждением головного мозга, но и пороком его развития. Наши результаты согласуются с предыдущими сообщениями о характере повреждений, связанных с перивентрикулярными изменениями по патологоанатомическим данным [15].

Таким образом, выявленные структурные изменения головного мозга согласуются с ранее проведенными исследованиями зарубежных авторов [30, 37, 41], и могут быть разделены в зависимости от времени их возникновения: в пренатальный период возникают мальформации и пороки развития (обусловлены нарушениями миграции нейробластов и нарушениями онтогенеза), повреждения белого и серого вещества в большинстве случаев возникают в пери- или постнатальный периоды. Перивентрикулярная лейкомаляция является наиболее хорошо изученной формой поражения белого вещества у детей с постгипоксическими состояниями и представляет собой области относительно симметричного билатерального коагуляционного некроза белого вещества головного мозга с характерным перивентрикулярным расположением.

Новым звеном в исследовании патогенеза постгипоксических состояний стало выявление взаимосвязи микроструктурных изменений головного мозга и оценка двигательного дефицита по шкале больших моторных функций GMFCS. При их сопоставлении выявлено, что пациенты с легкими перивентрикулярными изменениями и/или перенесенными локальными инсультами/инфарктами демонстрировали лучший показатель GMFCS I-II.

Пациенты с худшими показателями общего моторного развития GMFCS III-V имели более тяжелый двигательный дефицит и МР-признаки соответствовали тяжелым перивентрикулярным изменениям и/или сочетанному повреждению с серым веществом и субатрофическими и атрофическими повреждениями коры головного мозга.

В нашем исследовании, **впервые в России,** проведена оценка количественных и качественных показателей ДТ-МРТ в диагностике микроструктурных повреждений головного мозга, выявленные изменения сопоставлены с неврологическим дефицитом с использованием шкалы GMFCS, что позволяет спрогнозировать дальнейшего моторного развитие ребенка с ДЦП. По полученным данным выявлена достоверная корреляция между неврологическим дефицитом по шкале GMFCS и показателями ФА в ножках мозга, заднем бедре внутренней капсулы ($p<0,001$), таламусе, задней таламической лучистости ($p<0,001$), структурах мозолистого тела ($p<0,05$). Наиболее низкие значения ФА с двух сторон по ходу кортикоспинального тракта были выявлены у пациентов с уровнем моторного развития GMFCS IV–V и исходом в спастический тетрапарез, что указывает на высокую прогностическую значимость количественных показателей диффузии.

Анализ количественных данных, полученных с помощью ДТ-МРТ показал, что средние значения ФА и СКД у здоровых пациентов достоверно не отличались на всех уровнях прохождения кортикоспинальных трактов билатерально. Тем не менее, средние значения ФА на уровне ножек мозга были достоверно ниже, чем на уровне заднего бедра внутренней капсулы. Это связано с тем, что на уровне заднего бедра внутренней капсулы плотность волокон выше по сравнению с ножками мозга. Таким образом, мы можем сделать вывод по показателям диффузии о степени упорядоченности и направленности проводящих путей в белом веществе головного мозга.

При анализе количественных показателей у пациентов с одно- и двусторонними формами ДЦП, по сравнению с группой неврологически

здоровых пациентов, характерно статистически значимое ($p<0,01$) уменьшение значений ФА и увеличение значений СКД во всех исследуемых областях на микроструктурном уровне - ножках мозга, заднем бедре внутренней капсулы, колене и валике мозолистого тела, задней таламической лучистости, таламусе, постцентральной извилине. Это указывает на более низкую степень упорядоченности трактов белого вещества, связанную с повреждением и последующим развитием глиозных изменений различной степени выраженности.

Также у всех пациентов с ДЦП средние показатели ФА и СКД в колене и валике мозолистого тела были статистически ниже, чем в контрольной группе ($p<0,05$).

У пациентов с гемипаретической формой ДЦП показатели ФА на уровне заднего бедра внутренней капсулы и ножек мозга на контрлатеральной гемипарезу стороне были достоверно ниже ($p<0,05$), по сравнению с группой неврологически здоровых пациентов. Также показатели ФА на всех уровнях кортикоспинального тракта различались на гомо- и контрлатеральной гемипарезу стороне на уровне ножек мозга и заднего бедра внутренней капсулы. Эти данные подтверждаются результатами нашего исследования, при котором выявлено, что показатель ФА - более чувствительный индикатор повреждения, чем СКД, и позволяет выявлять изменения на более ранних сроках развития неврологической патологии.

Наиболее низкие значения ФА и высокие показатели СКД с двух сторон на всех уровнях КСТ, были выявлены у пациентов со спастическим тетрапарезом с исходом в глубокую инвалидизацию.

Впервые в России в нашем исследовании установлены диагностические диапазоны и прогностические критерии показателей фракционной анизотропии головного мозга в норме и при патологических изменениях, которые позволяют оценивать степень выраженности повреждения проводящих путей. Впервые выявлено снижение темпов миелинизации по

показателю фракционной анизотропии у детей с церебральными параличами, по сравнению с группой неврологически здоровых детей

Указанные различия, вероятно, обусловлены недостаточной либо нарушенной миелинизацией, а также структурным повреждением аксонов проводящих путей и согласуются с результатами ранее проведённых международных исследований [73,74,79]. Полученные данные подтверждают, что для ДЦП характерно распространённое и многоуровневое поражение проводников и белого вещества головного мозга. В связи с этим, значительный интерес вызывает изучение патофизиологической роли поражения различных проводников в развитии двигательных нарушений при ДЦП. До недавнего времени считалось, что основное значение в их развитии имеет поражение кортикоспинальных трактов, в то время как многие современные исследования с применением методов нейровизуализации демонстрируют важную роль и других участков белого вещества, таких как мозолистое тело и задняя таламическая лучистость, однако не было выявлено достоверной корреляции.

Наше исследования показало, что фракционная анизотропия достоверно отражает повреждение кортикоспинальных и сенсорных проводящих путей у пациентов с детским церебральным параличом, что является основной причиной развития пирамидной симптоматики. В нашем исследовании создана база референсных значений показателя фракционной анизотропии у неврологически здоровых пациентов и пациентов со спастическими формами ДЦП в возрасте 1,5-17 лет (приложение 2).

До недавнего времени повреждение кортикоспинальных путей считалось основным фактором, определяющим двигательные нарушения у детей с ДЦП. Однако современные исследования показали, что сенсорные пути, которые проходят через заднюю таламическую лучистость, могут быть повреждены отдельно, либо одновременно с кортикоспинальным трактом, что свидетельствует о комплексном вовлечении белого вещества при перивентрикулярном поражении. В нашем исследовании мы подтвердили,

что при распространенном поражении заднего бедра внутренней капсулы и задней таламической лучистости, в котором кортикоталамический путь является одной из важнейших составляющих, возникали наиболее тяжелые двигательные нарушения.

Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография позволяет не только оценивать имеющиеся количественные и качественные изменения проводящих путей головного мозга в раннем и отдаленном постнатальных периодах у детей, перенесших постгипоксические состояния, но и прогнозировать нарастание моторного дефицитами у детей с церебральными параличами). Наиболее чувствительным показателем, достоверно коррелирующим с функциональными исходами ($p<0,05$), является фракционная анизотропия. В нашей работе, впервые в России проведена оценка взаимосвязи между гестационным возрастом у пациентов с ДЦП при рождении и степенью последующих нарушений головного мозга на микроструктурном уровне, на основе которой предложен алгоритм и показания к проведению диффузионно-тензорной МРТ у детей первого полугодия жизни.

В динамике были обследованы дети, родившиеся глубоконедоношенными и перенесшие постгипоксические состояния, что позволило выявить снижение темпов роста показателя фракционной анизотропии в 1,5-2 раза, по сравнению с неврологически здоровыми детьми, что клинически подтверждалось ухудшением двигательных функций ($p<0,05$). Выявление микроструктурных изменений проводящих путей у недоношенных детей в первом полугодии жизни (в возрасте 0-6 месяцев) позволяет прогнозировать развитие двигательного дефицита через 12-24 месяца и позже.

Мозолистое тело играет роль основной структуры, обеспечивающей межполушарную связь. Данные, указывающие на важную роль поражения мозолистого тела в генезе двигательных нарушений, получены в нашем

исследовании в виде статистически значимой корреляции тяжести двигательных нарушений со значением ФА в колене мозолистого тела. Таким образом, наши данные совпадают с результатами ранее проведённых за рубежом исследований, показавших, что тяжесть двигательных нарушений при ДЦП определяется не только повреждением кортикоспинальных трактов, но и других регионов мозга, в частности, мозолистого тела. Некоторые авторы предполагают, что более точным индикатором моторного дефицита у детей с ДЦП является снижение ФА волокон именно мозолистого тела, а не кортикоспинальных трактов, особенно в отношении тонких мануальных навыков и точности выполнения тонких дифференцированных движений [92]. Однако, данные исследовании проводились на небольшой выборке пациентов, и чтобы однозначно ответить на этот вопрос нужны новые исследования. Наибольшее поражение мозолистого тела также характерно для пациентов со спастическим тетрапарезом. Наши данные, таким образом, подтверждают значительную роль поражения мозолистого тела в развитии двигательных нарушений у пациентов с тетрапарезом.

Выраженность двигательного дефицита и последующее нарастание дегенерации кортикоспинальных трактов, а также признаки повреждения структур головного мозга, у пациентов, исследованных при помощи ДТ-МРТ в динамике, зависела от степени повреждения белого вещества в перинатальном периоде. Также выявлено, что выраженное повреждение мозолистого тела и кортикоспинальных трактов с развитием их атрофии наблюдалось у пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями и грубой задержкой психо-речевого развития.

С помощью диффузионно-тензорной МРТ и трактографии возможно объективно оценивать параметры структурно-функционального состояния моторных, сенсорных и комиссуральных проводящих путей, что дает возможность прогнозировать дальнейшее двигательное развитие ребенка с ДЦП. Полученные результаты дают ключ к пониманию патогенеза и могут

привести к улучшению результатов восстановительного лечения детей с ДЦП и другими неврологическими расстройствами.

ВЫВОДЫ

1. Создана база референсных значений количественных показателей диффузионно-тензорной МРТ у неврологически здоровых детей и пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича в возрасте от 1,5 до 17 лет (Приложение).
2. У пациентов со спастическими формами ДЦП, как односторонними, так и двусторонними, по сравнению с группой неврологически здоровых детей, выявлены достоверные изменения ($p<0,05$) на микроструктурном уровне в виде истончения или укорочения волокон по ходу кортикоспинальных, сенсорных проводящих путей, а также в структурах мозолистого тела.
3. Выявлены статистически значимые различия количественных показателей ДТ-МРТ у пациентов с разными спастическими формами ДЦП: у пациентов с двусторонними формами ДЦП значение фракционной анизотропии, показавшего наибольшую информативность, по ходу кортикоспинальных трактов, сенсорных проводящих путей, в структурах мозолистого тела было достоверно ниже ($p<0,001$), чем у пациентов с односторонними формами.
4. Тяжесть двигательных нарушений по шкале GMFCS у пациентов с одно- и двусторонними спастическими формами ДЦП статистически значимо коррелировала с изменением показателей диффузионно-тензорной МРТ (фракционной анизотропией и средним коэффициентом диффузии) в ножках мозга, заднем бедре внутренней капсулы ($p<0,001$), таламусе, задней таламической лучистости ($p<0,001$), структурах мозолистого тела ($p<0,05$).
5. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография позволяет не только оценивать имеющиеся количественные и качественные изменения проводящих путей головного мозга в раннем и отдаленном постнатальных

периодах у детей, перенесших постгипоксические состояния, но и прогнозировать нарастание моторного дефицитами (при этом наиболее чувствительным является показатель фракционной анизотропии, достоверно коррелирующий с функциональными исходами ($p<0,05$) у детей с церебральными параличами).

6. Проведение диффузионно-тензорной МРТ в динамике у детей с церебральными параличами позволило выявить снижение темпов роста показателя фракционной анизотропии в 1,5-2 раза, что клинически подтверждалось ухудшением двигательных функций ($p<0,05$).
7. Выявление микроструктурных изменений проводящих путей у недоношенных детей в первом полугодии жизни (в возрасте 0-6 месяцев) позволяет прогнозировать развитие двигательного дефицита через 12-24 месяца и позже.

Практические рекомендации

1. Включение диффузионно-тензорной МРТ и трактографии в стандартный протокол магнитно-резонансной томографии головного мозга новорожденных групп риска позволяет выявить микроструктурные изменения, при этом показатель фракционной анизотропии менее 0,5 является предиктором развития моторного дефицита в будущем.
2. Для широкого использования в клинической педиатрии и детской неврологии разработаны показания для проведения ДТ-МРТ и трактографии у детей с постгипоксическими состояниями, родившихся недоношенными, с оценкой по шкале APGAR менее 5/6 баллов, гестационной массой тела 1500 г. и менее, в связи с высокой диагностической и прогностической значимостью исследования.
3. Обработка количественных данных диффузионно-тензорной МРТ и трактографии с реконструкцией проводящих путей в трехмерном режиме дает возможность визуализировать структурные нарушения головного мозга, получить информацию о дезинтеграции нервных волокон и

повреждении их миелиновой оболочки (свидетельствующие о незрелости проводящих путей головного мозга) для подбора индивидуальной реабилитационной программы.

4. В созданной базе референсных значений фракционной анизотропии представлены диагностические диапазоны у неврологически здоровых детей и пациентов с церебральными параличами, которые рекомендовано использовать в диагностике постгипоксических состояний.

Приложение 1.

Система классификации больших моторных функций — Gross Motor Function Classification System (GMFCS).

ВОЗРАСТ ДО 2-Х ЛЕТ	
I	Младенцы могут самостоятельно садится и вставать из положения сидя на полу, их руки свободны для манипуляций с предметами. Младенцы ползают, используя руки и колени, могут подтянуться, чтобы встать, сделать несколько шагов, держась за мебель. Младенцы в возрасте от 18 месяцев до 2 лет ходят самостоятельно, не нуждаясь в использовании вспомогательных устройств для передвижения.
II	Младенцы удерживаются, сидя на полу, но могут нуждаться в использовании рук для балансировки. Младенцы ползают на животе или ползают с использованием рук и коленей. Младенцы могут подтянуться, чтобы встать и шагать, держась за мебель.
III	Младенцы удерживаются, сидя на полу при поддержке таза. Они переворачиваются и ползут на животе.
IV	Младенцы удерживают голову, но нуждаются в поддержке туловища в положении сидя на полу. Они могут переворачиваться на спину и на живот.
V	Физические нарушения ограничивают произвольный контроль движений. Младенцы не удерживают голову и туловище против градиента силы тяжести в положении на животе и сидя. Они нуждаются в помощи взрослого, чтобы перевернуться.
ВОЗРАСТ ОТ 2-Х ДО 4-Х ЛЕТ	

I	Дети сидят на полу с обеими руками свободными для манипуляций с предметами. Садятся, встают с пола и стоят без помощи взрослых. Дети предпочитают ходьбу как основной способ передвижения, при этом не нуждаясь в каких-либо вспомогательных устройствах.
II	Дети могут сидеть на полу, но у них могут возникнуть трудности с балансировкой, когда обе их руки свободны для манипуляций с предметами. Садятся и встают с пола без помощи взрослых. Дети, подтягиваясь, могут встать на твёрдой поверхности. Дети ползают на четвереньках реципрокным (возвратно-поступательным) способом, передвигаются, держась за мебель. При ходьбе используют вспомогательные приспособления для передвижения. Ползание, передвижение вдоль опоры и ходьба являются преимущественными способами передвижения.
III	Дети удерживаются, сидя на полу между согнутыми и ротированными внутрь бедрами и коленями, могут нуждаться в помощи взрослого для сидения. Дети ползают на животе, или на четвереньках (часто не реципрокно), что является преимущественным способом передвижения. Дети могут подтянуться, чтобы встать на устойчивой поверхности и передвигаться на короткие дистанции. Дети могут проходить короткие расстояния в помещении, используя ручные приспособления для передвижения (ходунки) и помощь взрослых для поворотов и управления движением.
IV	Дети, посаженные на пол, могут сидеть, но не в состоянии удерживать равновесие без помощи своих рук. Они часто нуждаются в специальных приспособлениях для сидения и

	стояния. Самостоятельно передвигаются на короткие дистанции (в пределах комнаты), достигая этого с помощью перекатывания, ползания на животе или на четвереньках, не реципрокно.
V	Физические нарушения ограничивают самостоятельный контроль движений и возможность удерживать голову и туловище против градиента силы тяжести. Все сферы моторики ограничены. Функциональные ограничения сидения и стояния не могут полностью компенсироваться использованием вспомогательных устройств и поддерживающих технологий. Дети не могут самостоятельно двигаться и преимущественно перевозятся другим лицом. Некоторые дети достигают самостоятельной мобильности с использованием моторизированной высокотехнологичной коляски.
ВОЗРАСТ ОТ 4-Х ДО 6-ТИ ЛЕТ	
I	Дети легко садятся и встают с кресла без помощи рук. Могут сами вставать из положения сидя на полу и из кресла без опоры на окружающие предметы. Дети ходят внутри и вне помещений, поднимаются по лестнице. Способны прыгать и бегать.
II	Дети сидят в кресле с обеими свободными для манипулирования предметами руками. Дети встают из положения сидя с пола и кресла, но часто нуждаются в устойчивой поверхности, чтобы опереться или оттолкнуться руками. Дети ходят сами, не используя ручные приспособления для передвижения, в помещении и на короткие расстояния по горизонтальной поверхности вне дома. Дети поднимаются по лестнице, держась за перила, но не в состоянии бегать и прыгать.

III	Дети сидят на обычном стуле, но могут нуждаться в поддержке таза и туловища для максимального освобождения рук для манипуляций. Дети могут садиться и вставать со стула, используя устойчивую поверхность для подтягивания или упора руками. Дети ходят с помощью ручных приспособлений для передвижения по ровной поверхности и поднимаются по лестнице с помощью взрослого. Детей часто перевозят, когда необходимо преодолеть большие расстояния вне помещений или по неровной поверхности.
IV	Дети сидят на стуле, но нуждаются в специальных приспособлениях для удержания туловища и максимального освобождения рук. Дети могут сесть и встать с кресла с помощью взрослого, либо подтянувшись или опершись на устойчивую поверхность. Дети могут, в лучшем случае, ходить на короткие расстояния с помощью ходунков и под наблюдением взрослого, но часто испытывают трудности при поворотах и балансировке на неровных поверхностях. В общественные места их перевозят. Дети могут научиться передвигаться в моторизированном кресле.
V	Физические нарушения ограничивают самостоятельный контроль движений и удержание головы и туловища против градиента силы тяжести. Все моторные функции ограничены. Функциональные ограничения в положении сидя и стоя полностью не компенсируются использованием специальных адаптивных устройств и вспомогательных технологий. Дети не могут передвигаться независимо, и их перевозят. Некоторые дети могут достигнуть самостоятельной мобильности, используя высокотехнологичные электрические инвалидные кресла.
ВОЗРАСТ ОТ 6-ТИ ДО 12–ТИ ЛЕТ	

I	Дети ходят дома, в школе, вне помещений и в общественных местах. Способны подниматься и спускаться через бордюры, не привлекая помощь другого человека, могут подниматься по лестнице, не используя перила. Дети способны бегать и прыгать, но скорость, балансировка и координация движений ограничены. Дети могут участвовать в физической активности и спортивных играх по их персональному выбору и в зависимости от факторов окружающей среды.
II	Дети способны к самостоятельной ходьбе в большинстве обстановок. Они могут испытывать трудности при ходьбе на большие расстояния и в балансировке на неровных поверхностях, склонах, в людных местах, закрытых пространствах или при переноске предметов. Дети поднимаются и спускаются по лестнице, держась за перила или с помощью взрослых, если перила отсутствуют. На открытых пространствах и в общественных местах могут ходить с помощью взрослого, используя ручные приспособления для передвижения или колесные средства передвижения на большие расстояния. Дети, в лучшем случае, могут бегать и прыгать с ограничением качества и скорости движений. Физические ограничения могут требовать адаптации для участия в физической активности и спортивных играх.
III	Дети ходят, используя ручные приспособления для передвижения преимущественно в помещениях. В положении сидя может потребоваться дополнительная фиксация ремнями для удержания таза и балансировки. Для перехода из положения сидя на стуле или для подъёма с пола требуется физическая помощь или опорная поверхность. При путешествии на большие расстояния дети используют колесные средства передвижения. Дети могут

	подниматься и спускаться по лестнице, держась за перила под наблюдением взрослого или с физической помощью другого человека. Ограничения в ходьбе могут потребовать специальной адаптации для участия в физической активности и спортивных играх, включая колесные средства передвижения, ручные или моторизированные.
IV	В большинстве ситуаций дети передвигаются с физической помощью другого человека или с помощью моторизированного средства передвижения. Они нуждаются в адаптации сидения с фиксацией таза и туловища и физической помощи другого человека для большинства перемещений. Дома дети передвигаются на полу перекатыванием или ползанием, ходят на короткие расстояния, используя физическую помощь, или моторизированные средства передвижения. Дети могут передвигаться в ходунках, поддерживающих туловище, дома и в школе. В школе, на открытых пространствах и в общественных местах детей перевозят в ручном инвалидном кресле или используют моторизированные коляски. Ограничения в передвижении требуют адаптации для участия в физической активности и спортивных играх, включая физическую помощь или моторизированные коляски.
V	В большинстве случаев, ребёнка перевозят в ручном инвалидном кресле. Дети ограничены в способности удерживать голову и туловище против градиента тяжести и контролировать движения рук и ног. Вспомогательные приспособления используются для лучшего удержания головы, сидения, стояния и/или мобильности, но ограничения не могут полностью компенсироваться приспособлениями. Перемещение ребенка требует физической помощи взрослого. Дома дети могут перемещаться на короткие

	расстояния по полу или переноситься взрослыми. Дети могут достигать мобильности, используя высокотехнологичные электрические инвалидные кресла с контролем посадки. Ограничения подвижности требуют адаптации для участия в физической активности и спортивных играх, включая физическую помощь другого человека или использования моторизированного средства передвижения.
ВОЗРАСТ ОТ 12-ТИ ДО 18-ТИ ЛЕТ	
I	Подростки ходят по дому, в школе, на улице и в общественных местах. Они могут переступать через бордюры без физической помощи, пользоваться лестницей, не держась за перила. Подростки способны бегать и прыгать, но скорость, балансировка и координация движений могут быть ограничены. Подростки могут принимать участие в физической активности и спортивных играх по собственному выбору и в зависимости от факторов окружающей среды.
II	Подростки ходят в большинстве ситуаций. Факторы окружающей среды (такие как неровные поверхности, склоны, большие расстояния, временные требования, погода, восприятие сверстников) и персональный выбор влияют на выбор способа передвижения. В школе или на работе подросток может ходить, используя ручные вспомогательные приспособления для передвижения для безопасности. На открытых пространствах и в общественных местах подростки могут использовать колесные средства передвижения, когда путешествуют на большие расстояния. Молодые люди поднимаются и спускаются по лестнице, держась за перила или с физической помощью другого

	человека, если перила отсутствуют. Ограничения в выполнении больших моторных функций могут потребовать адаптации для участия в физической активности и спортивных играх.
III	Подростки способны ходить, используя ручные приспособления для передвижения, демонстрируют большую вариабельность в способах передвижения в зависимости от физических возможностей, факторов окружающей среды и личностных факторов. В положении сидя подростку может потребоваться фиксация ремнём для удержания таза и балансировки. Подъём из положения сидя, с пола требуют физической помощи другого человека или опорной поверхности. В школе подростки могутсамостоятельно передвигаться в ручном инвалидном кресле или использовать моторизированную коляску. На улице и в общественных местах подростка перевозят в инвалидном кресле или используют моторизированную коляску. Подростки могут подниматься и спускаться по лестнице, держась за перила под наблюдением или с помощью другого человека. Ограничения в ходьбе могут потребовать адаптации для участия в физической активности и спортивных играх, включая самостоятельное передвижение в ручном инвалидном кресле или моторизированной коляске.
IV	В большинстве ситуаций, подростки используют колесные средства передвижения. Они нуждаются в специальных приспособлениях для сидения с фиксацией таза и туловища. Для передвижения требуется физическая помощь 1-2 людей. Подросток может удерживать свой вес на ногах при перемещении в вертикальное положение. В помещениях подростки могут проходить короткие расстояния с физической помощью другого человека, используя колесные средства передвижения или

	ходунки, поддерживающие тело во время ходьбы. Подросток физически способен управлять моторизированным инвалидным креслом. Если моторизированное кресло недоступно, подростка перевозят в ручном инвалидном кресле. Ограничения в передвижении могут потребовать адаптации для участия в физическойактивности и спортивных играх, включая физическую помощь другого человека и/или моторизированные средства передвижения.
V	В большинстве ситуаций, подростка перевозят в ручном инвалидном кресле. Подросток ограничен в возможности удерживать голову и туловище против градиента силы тяжести, а также контроле ног и рук. Вспомогательные технологии используются для улучшения удержания головы, сидения, стояния и передвижения, но ограничения полностью не компенсируются приспособлениями. Физическая помощь одного или двух человек или механический подъёмник необходимы для транспортировки. Подростки могут достигать самостоятельного передвижения, используя высокотехнологичные моторизированные кресла с адапторами для сидения и контроля положения тела. Ограничения в передвижении требуют адаптации для участия в физической активности и спортивных играх, включая физическую помощь и использование моторизированных средств передвижения.

Различия между уровнями I и II – по сравнению с детьми и подростками I уровня, дети и подростки II уровня имеют ограничения в ходьбе на длинные дистанции и в балансировке. Им может потребоваться использование ручных приспособлений для передвижения, когда они

впервые обучаются ходьбе. Могут использоваться колесные средства передвижения при путешествии на большие расстояния на открытом воздухе или в общественные места. При подъёме и спуске по лестнице необходимо использование перил. Дети II уровня ограниченны в способности бегать и прыгать.

Различия между уровнями II и III – дети и подростки II уровня способны ходить без ручных приспособлений для передвижения после 4-х летнего возраста (хотя и могут пользоваться ими время от времени). Дети и подростки III уровня нуждаются в ручных приспособлениях для передвижения в помещениях и используют колесные средства передвижения на улице и в общественных местах.

Различия между уровнями III и IV – дети и подростки III уровня сидят самостоятельно или требуют незначительной внешней поддержки, они более независимы при перемещении стоя, могут ходить, используя ручные приспособления для передвижения. Дети и подростки IV уровня в положении сидя обычно нуждаются в поддержке, ограничены в самостоятельном перемещении. Дети и подростки IV уровня чаще всего транспортируются в ручном инвалидном кресле или с использованием моторизированной коляски с электроприводом.

Различия между уровнями IV и V – дети и подростки с V уровнем имеют серьёзные ограничения контроля положения головы и туловища и требуют как обширной физической помощи другого лица, так и технологической поддержки. Самостоятельное передвижение достигается, только если ребёнок или подросток научиться управлять моторизированным инвалидным креслом.

Приложение 2.

Таблица референсных значений показателя фракционной анизотропии у неврологически здоровых детей и пациентов с детским церебральным параличом в возрасте 1,5-17 лет.

Фракционная анизотропия	Возраст (годы)	Группа неврологически здоровых детей	Спастические формы ДЦП		
			гемипарез	диплегия	тетрапарез
ножки мозга	1,5-4	0,50±0,08	0,3±0,06	0,32±0,05	0,26±0,07
	5-10	0,51±0,1	0,33±0,07	0,34±0,07	0,32±0,07
	11-17	0,54±0,06	0,34±0,08	0,44±0,06	0,34±0,06
заднее бедро внутренней капсулы	1,5-4	0,52±0,02	0,4±0,06	0,45±0,1	0,38±0,08
	5-10	0,60±0,03	0,42±0,08	0,47±0,06	0,43±0,06
	11-17	0,65±0,05	0,46±0,05	0,48±0,07	0,44±0,07
таламус	1,5-4	0,25±0,06	0,22±0,05	0,2±0,05	0,23±0,06
	5-10	0,30±0,04	0,24±0,05	0,26±0,06	0,24±0,05
	11-17	0,31±0,04	0,25±0,05	0,3±0,04	0,26±0,04
задняя таламическая лучистость	1,5-4	0,38±0,06	0,34±0,06	0,3±0,06	0,32±0,06
	5-10	0,47±0,04	0,42±0,07	0,34±0,08	0,33±0,09
	11-17	0,56±0,06	0,38±0,05	0,42±0,06	0,37±0,07
постцентральная извилина	1,5-4	0,35±0,04	0,28±0,06	0,29±0,07	0,28±0,08
	5-10	0,42±0,04	0,29±0,08	0,36±0,07	0,3±0,06
	11-17	0,52±0,09	0,42±0,09	0,44±0,06	0,38±0,07

колено мозолистого тела	1,5-4	0,71±0,04	0,54±0,05	0,5±0,15	0,56±0,1
	5-10	0,74±0,05	0,57±0,1	0,65±0,1	0,58±0,08
	11-17	0,8±0,06	0,65±0,07	0,76±0,06	0,65±0,07
валик мозолистого тела	1,5-4	0,71±0,06	0,63±0,08	0,51±0,06	0,42±0,1
	5-10	0,76±0,04	0,64±0,08	0,55±0,14	0,52±0,1
	11-17	0,78±0,04	0,73±0,1	0,74±0,07	0,62±0,08

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопян Т.А. Распространённость, медико-социальные аспекты и прогноз первичной инвалидности детей раннего возраста вследствие заболеваний нервной системы в крупном агропромышленном комплексе. Сибирский медицинский журнал. 2008; 23(1-1): 52-54.

2. Андреева О.С., Караева И.К. Потребность детей-инвалидов в медико-социальной реабилитации // Медико-социальная экспертиза и реабилитация детей с ограниченными возможностями. 2005; 1: 45-55.

3. Бадалян Л.О., Журба Л.Т., Тимонина О.В. Детские церебральные параличи. Киев. 1988. 322 с.

4. Всемирный доклад об инвалидности. Мальта, 2011. 28 с.

5. Володин Н.Н., Медведев М.И., Дегтярева М.Г. и соавт. Ранняя диагностика неблагоприятных последствий перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей и оптимизация их лечения. Педиатрия. 2010; 2 (89): 101-106.

6. Гайнетдинова Д.Д., Гайсина Л.З. Клинико-эпидемиологическая характеристика и анализ некоторых факторов риска детского церебрального паралича по данным госпитального регистра республики Татарстан. Казанский медицинский журнал. 2011; 92 (6): 823-828.

7. Долгих В.В., Власенко А.В., Ледяева Н.П. и соавт. Опыт применения высоких технологий в реабилитации детей со спастическими формами детского церебрального паралича // Вестник Росздравнадзора. 2014; 3: 24-26.

8. Здравоохранение в России 2013. М. 2013. 380 с.

9. Зелинская Д.И., Балева Л.С. Детская инвалидность. М., 2001. 136с.

10. Знобина Т.И., Азарко В.Е., Цыбульская И.С. и др. Медико-социальные аспекты заболеваемости и инвалидности детей в современной России. Рос. мед. вестн. 2008; 1: 42 - 46.

11. Кешишев И.А. Научное обоснование комплексной реабилитации детей-инвалидов в условиях федерального центра: дисс.… канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2014. 178 с.

12. Классификация последствий повреждений нервной системы у новорожденных. М., 2005. 25 с.

13. Лисицын Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник для студентов медицинских вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 566 с.

14. Мелашенко Т. В., Тащилкина Ю. А., Тащилкин А. И. и соавт. Сравнительный анализ темпов миелинизации головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии у недоношенных новорожденных с гипоксическо-ишемической энцефалопатией. Вестник рентгенологии и радиологии. 2013; 1: 19-24.

15. Медведев М.И., Володин Н.Н., Дегтярева М.Г. и соавт. Ранняя диагностика неблагоприятных последствий перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей и оптимизация их лечения. Педиатрия. 2010; 2 (89): 101-106.

16. Приходько О.Г. Перинатальная патология нервной системы у детей. Специальное образование. 2010; 1: 92 - 98.

17. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с гидроцефальным и гипертензионным синдромами. М., 2013. 12 с.

18. Худоерков Р.М., Левченкова В.Д., Сальков В.Н. Факторы риска и последствия перинатальных поражений нервной системы. Арх. патол. 2009; 2: 42-47.

19. Шабунова А.А. Здоровье населения России: состояние и динамика. – Вологда, 2010. 408 с.

20. Argyropoulou M.I. Brain lesions in preterm infants: initial diagnosis and follow-up. Pediatr Radiol. 2010; 40(6): 811-8.

21. Arnfield E., Guzzetta A., Boyd R. Relationship between brain structure on magnetic resonance imaging and motor outcomes in children with cerebral palsy: a systematic review. Res Dev Disabil. 2013; 34(7): 2234-50.

22. Ashwal S., Russman B.S., Blasco P.A. et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2004; 62(6): 851-863.

23. Barkovich A.J. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. Am J Neuroradiol. 2000; 21: 1099–109.

24. Barkovich A.J. Magnetic resonance techniques in the assessment of myelin and myelination. J Inherit Metab Dis. 2005; 28: 311–43

25. Bax M., Goldstein M., Rosenbaum P. et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2005; 47: 571–576.

26. Beckung E., Carlsson G., Carlsdotter S. et al. The natural history of gross motor development in children with cerebral palsy aged 1 to 15 years. Dev Med Child Neurol. 2007; 49(10): 751–6.

27. Beckung E., Hagberg G., Uldall P. et al. Probability of walking in children with cerebral palsy in Europe. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Pediatrics. 2008; 121: 187–192.

28. Benders M.J., Kersbergen K.J., de Vries L.S. Neuroimaging of white matter injury, intraventricular and cerebellar hemorrhage. Clin Perinatol. 2014; 41(1): 69-82.

29. Benini R., Dagenais L., Shevell M.I. Normal imaging in patients with cerebral palsy: what does it tell us?. Journal of Pediatrics. 2013; 162: 369–374.

30. Blair E. Epidemiology of the cerebral palsies. Orthoped. Clin. North America. 2010; 4: 41-55.

31. Brody B.A., Kinney H.C., Kloman A.S. et al. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. I. An autopsy study of myelination. J Neuropathol Exp Neurol. 1987; 46: 283–301

32. Casey B.J., Tottenham N., Liston C. et al. Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? Trends Cogn Sci. 2005; 9(3): 104-10.

33. Chan G., Miller F. Assessment and treatment of children with cerebral palsy. Orthop Clin North Am. 2014; 45(3): 313-25.

34. Chaturvedi S.K., Rai Y., Chourasia A. et al. Comparative assessment of therapeutic response to physiotherapy with or without botulinum toxin injection using diffusion tensor tractography and clinical scores in term diplegic cerebral palsychildren. Brain Dev. 2013; 35(7): 647-53.

35. Colver A., Fairhurst C., Pharoah P.O. Cerebral palsy. Lancet. 2014; 383(9924): 1240-9.

36. Counsell S.J., Rutherford M.A., Cowan F.M. et al. Magnetic resonance imaging of preterm brain injury. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003; 88: 269–74.

37. de Bruine F.T., van den Berg-Huysmans A.A., Leijser L.M. et al. Clinical implications of MR imaging findings in the white matter in very preterm infants: a 2-year follow-up study. Radiology. 2011; 261: 899–906.

38. de Vries L.S., van Haastert I.C., Benders M.J. et al. Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging . Semin Fetal Neonatal Med. 2011; 16(5): 279-87.

39. Deng W., Pleasure J., Pleasure D. Progress in periventricular leukomalacia. Arch Neurol. 2008; 65(10): 1291-5.

40. Doria V., Arichi T., Edwards D.A. Magnetic resonance imaging of the preterm infant brain. Curr Pediatr Rev. 2014; 10(1): 48-55.

41. El-Dib M., Massaro A.N., Bulas D. et al. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome of premature infants. Am J Perinatol. 2010; 27(10): 803-18.

42. European Perinatal Health Report. Euro-Peristat project in collaboration with SCPE, EUROCAT&EURONEOSTAT. 2008. - http://www.europeristat.com.

43. Fan G.G., Yu B., Quan S.M. et al. Potential of diffusion tensor MRI in the assessment of periventricular leukomalacia. Clin Radiol. 2006; 61(4): 358-64.

44. Faria A.V., Zhang J., Oishi K. et al. Atlas-based analysis of neurodevelopment from infancy to adulthood using diffusion tensor imaging and applications for automated abnormality detection . Neuroimage. 2010; 52: 415–28.

45. Giampietri M., Bartalena L., Guzzetta A. et al. New techniques in the study of the brain development in newborn. Front Hum Neurosci. 2015; 20(8): 1069.

46. Giedd J.N., Blumenthal J., Jeffries N.O. et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. Nat Neurosci. 1999; 2(10): 861–863.

47. Giedd J.N., Lalonde F.M., Celano M.J. et al. Anatomical brain magnetic resonance imaging of typically developing children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009; 48(5): 465-70.

48. Guleria S., Kelly T.G. Myelin, myelination, and corresponding magnetic resonance imaging changes. Radiol Clin North Am. 2014; 52(2): 227-39.

49. Hart A.R., Whitby E.W., Griffiths P.D. et al. Magnetic resonance imaging and developmental outcome following preterm birth: review of current evidence. Dev Med Child Neurol. 2008; 50: 655–63.

50. Hedman A.M., van Haren N.E., Schnack H.G. et al. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. Hum Brain Mapp. 2012; 33(8): 1987-2002.

51. Hoon A.H. Jr, Lawrie W.T. Jr, Melhem E.R. et al. Diffusion tensor imaging of periventricular leukomalacia shows affected sensory cortex white matter pathways. Neurology. 2002; 59(5): 752-6.

52. Hoon A.H. Jr, Vasconcellos Faria A. Pathogenesis, neuroimaging and management in children with cerebral palsy born preterm. Dev Disabil Res Rev. 2010; 16(4): 302-12.

53. Hoon A.H., Jr., Stashinko E.E., Nagae L.M. et al. Sensory and motor deficits in children with cerebral palsy born preterm correlate with diffusion tensor

imaging abnormalities in thalamocortical pathways. Developmental Medicine and Child Neurology. 2009; 51: 697–704.

54. Houston S.M., Herting M.M., Sowell E.R. The neurobiology of childhood structural brain development: conception through adulthood. Curr Top Behav Neurosci. 2014; 16: 3-17.

55. Hua X., Leow A.D., Levitt J.G. et al. Detecting brain growth patterns in normal children using tensor-based morphometry. Hum Brain Mapp. 2009; 30(1): 209-19.

56. Hüppi P.S., Dubois J. Diffusion tensor imaging of brain development. Semin Fetal Neonatal Med. 2006; 11(6): 489-97.

57. Inder T.E., Anderson N.J., Spencer C. et al. White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. AJNR Am J Neuroradiol. 2003; 24: 805–9.

58. Jeon T.Y., Kim J.H., Yoo S.Y. et al. Neurodevelopmental outcomes in preterm infants: comparison of infants with and without diffuse excessive high signal intensity on MR images at near-term-equivalent age. Radiology. 2012; 263: 518–26.

59. Judas M., Rados M., Jovanov-Milosevic N. et al. Structural, immunocytochemical, and MR imaging properties of periventricular crossroads of growing cortical pathways in preterm infants. AJNR. Am J Neuroradiol. 2005; 26: 2671–84.

60. Koerte I., Pelavin P., Kirmess B. et al. Anisotropy of transcallosal motor fibres indicates functional impairment in children with periventricular leukomalacia. Dev Med Child Neurol. 2011; 53(2): 179-86.

61. Korzeniewski S.J., Birbeck G., DeLano M.C. et al. A systematic review of neuroimaging for cerebral palsy. J Child Neurol. 2008; 23(2): 216-27.

62. Krägeloh-Mann I., Horber V. The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2007; 49(2): 144-51.

63. Kwon S.H., Vasung L., Ment L.R. et al. The role of neuroimaging in predicting neurodevelopmental outcomes of preterm neonates. Clin Perinatol. 2014; 41(1): 257-83.

64. Lange N., Giedd J.N., Castellanos F.X. et al. Variability of human brain structure size: ages 4 to 20. Psychiatry Res. 1997; 74: 1–12.

65. Lee J.D., Park H.J., Park E.S. et al. Motor pathway injury in patients with periventricular leucomalacia and spastic diplegia. Brain. 2011; 134(Pt 4): 1199-210.

66. Lee S.K., Kim D.I., Kim J. et al. Diffusion-tensor MR imaging and fiber tractography: a new method of describing aberrant fiber connections in developmental CNS anomalies. Radiographics. 2005; 25(1): 53-65;

67. Leijser L.M., Liauw L., Veen S. et al. Comparing brain white matter on sequential cranial ultrasound and MRI in very preterm infants. Neuroradiology. 2008; 50: 799–811.

68. Lenroot R.K., Giedd J.N. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. Neurosci Biobehav Rev. 2006; 30(6): 718-29.

69. Lenroot R.K., Gogtay N., Greenstein D.K. et al. Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. Neuroimage. 2007; 36: 1065–1073.

70. Lu L., Leonard C., Thompson P. et al. Normal developmental changes in inferior frontal gray matter are associated with improvement in phonological processing: a longitudinal MRI analysis. Cereb Cortex. 2007; 17(5): 1092–1099.

71. Ludeman N.A., Berman J.I., Wu Y.W. et al. Diffusion tensor imaging of the pyramidal tracts in infants with motor dysfunction. Neurology. 2008; 71: 1676–1682.

72. Mackie S., Shaw P., Lenroot R. et al. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry. 2007; 164: 647–655.

73. Miller S.P., Vigneron D.B., Henry R.G. et al. Serial quantitative diffusion tensor MRI of the premature brain: development in newborns with and without injury. J Magn Reson Imaging. 2002; 16(6): 621-32.

74. Min K., Yu S.J., Lee J.H. et al. Reliability of fractional anisotropy measurement for children with cerebral palsy. Neuropediatrics. 2014; 45(2): 84-92.

75. Mirmiran M., Barnes P.D., Keller K. et al. Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. Pediatrics. 2004; 114: 992–8.

76. Msall M.E., Limperopoulos C., Park J.J. Neuroimaging and cerebral palsy in children. Minerva Pediatr. 2009; 61(4): 415-24.

77. Mukherjee P., McKinstry R.C. Diffusion tensor imaging and tractography of human brain development. Neuroimaging Clin N Am. 2006; 16(1): 19-43,

78. Munck P., Haataja L., Maunu J. et al. Cognitive outcome at 2 years of age in Finnish infants with very low birth weight born between 2001 and 2006. Acta Paediatr. 2010; 99: 359–66

79. Murakami A., Morimoto M., Yamada K. et al. Fiber-tracking techniques can predict the degree of neurologic impairment for periventricular leukomalacia. Pediatrics. 2008; 122: 500–506

80. Niwa T., de Vries L.S., Benders M.J. et al. Punctate white matter lesions in infants: new insights using susceptibility-weighted imaging. Neuroradiology. 2011; 53: 669–79.

81. Okumura A., Hayakawa M., Tsuji T. et al. Diffusion tensor imaging in infants with basal ganglia-thalamic lesions. Eur J Paediatr Neurol. 2008; 12(5): 412-6.

82. Oskoui M., Coutinho F., Dykeman J. et al. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2013; 55(6): 509-19.

83. Panigrahy A., Wisnowski J.L., Furtado A. et al. Neuroimaging biomarkers of preterm brain injury: toward developing the preterm connectome. Pediatr Radiol. 2012; 42 (Suppl 1): 33-61.

84. Park B.H., Park S.H., Seo J.H. et al. Neuroradiological and neurophysiological characteristics of patients with dyskinetic cerebral palsy. Ann Rehabil Med. 2014; 38(2): 189-99.

85. Porter E.J., Counsell S.J., Edwards A.D. et al. Tract-based spatial statistics of magnetic resonance images to assess disease and treatment effects in perinatal asphyxial encephalopathy. Pediatric Research. 2010; 68: 205–209.

86. Qiu A., Mori S., Miller M.I. Diffusion tensor imaging for understanding brain development in early life. Annu Rev Psychol. 2015; 66: 853-76.

87. Reid S.M., Dagia C.D., Ditchfield M.R. Population-based studies of brain imaging patterns in cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2014; 56(3): 222-32.

88. Rha D.W., Chang W.H., Kim J. et al. Comparing quantitative tractography metrics of motor and sensory pathways in children with periventricular leukomalacia and different levels of gross motor function. Neuroradiology. 2012; 54(6): 615-21.

89. Rollins N.K. Clinical applications of diffusion tensor imaging and tractography in children. Pediatr Radiol. 2007; 37(8): 769-80.

90. Rose J., Mirmiran M., Butler E.E. et al. Neonatal microstructural development of the internal capsule on diffusion tensor imaging correlates with severity of gait and motor deficits. Developmental Medicine and Child Neurology. 2007; 49: 745–750.

91. Roze E., Benders M.J., Kersbergen K.J. et al. Neonatal DTI early after birth predicts motor outcome in preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction. Pediatr Res. 2015. doi: 10.1038.

92. Scheck S.M., Boyd R.N., Rose S.E. New insights into the pathology of white matter tracts in cerebral palsy from diffusion magnetic resonance imaging: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2012; 54(8): 684-96.

93. Setanen S., Haataja L., Parkkola R. et al. Predictive value of neonatal brain MRI on the neurodevelopmental outcome of preterm infants by 5 years of age. Acta Paediatr. 2013; 102: 492–7

94. Shimony J.S., Lawrence R., Neil J.J., Inder T.E. Imaging for diagnosis and treatment of cerebral palsy // Clinical Obstetrics and Gynecology. 2008; 51: 787–799.

95. Skiold B., Vollmer B., Bohm B. et al. Neonatal magnetic resonance imaging and outcome at age 30 months in extremely preterm infants . J Pediatr. 2012; 160: 559–66.

96. Skranes J., Vangberg T.R., Kulseng S. et al. Clinical findings and white matter abnormalities seen on diffusion tensor imaging in adolescents with very low birth weight. Brain. 2007; 130(Pt 3): 654-66.

97. Sowell E.R., Thompson P.M., Toga A.W. Mapping changes in the human cortex throughout the span of life. Neuroscientist. 2004; 10(4): 372-92.

98. Spader H.S., Ellermeier A., O'Muircheartaigh J. et al. Advances in myelin imaging with potential clinical application to pediatric imaging . Neurosurg Focus. 2013; 34(4): E9.

99. Spittle A.J., Boyd R.N., Inder T.E. et al. Predicting motor development in very preterm infants at 12 months' corrected age: the role of qualitative magnetic resonance imaging and general movements assessments. Pediatrics. 2009; 123: 512–7.

100. Spittle A.J., Cheong J., Doyle L.W. et al. Neonatal white matter abnormality predicts childhood motor impairment in very preterm children. Dev Med Child Neurol. 2011; 53: 1000–6.

101. Staudt M. Imaging cerebral palsy // Handb Clin Neurol. 2013; 111: 177-81.

102. Stiles J., Jernigan T.L. The basics of brain development. Neuropsychol Rev. 2010; 20(4): 327–348.

103. Suzuki T., Kidokoro H., Kubota T. et al. The relationship between the severity of periventricular leukomalacia and the fractional anisotropy values of diffusion tensor imaging. No To Hattatsu. 2013; 45(1): 21-5.

104. Tamnes C.K., Ostby Y., Fjell A.M. et al. Brain maturation in adolescence and young adulthood: regional age-related changes in cortical thickness and white matter volume and microstructure. Cereb Cortex. 2010; 20(3): 534–548.

105. Toga A.W., Thompson P.M., Sowell E.R. Mapping brain maturation. Trends Neurosci. 2006; 29(3): 148–159.

106. Towsley K., Shevell M.I., Dagenais L. et al. Population-based study of neuroimaging findings in children with cerebral palsy. Eur J Paediatr Neurol. – 2011; 15(1): 29-35.

107. Trivedi R., Agarwal S., Shah V. et al. Correlation of quantitative sensorimotor tractography with clinical grade of cerebral palsy. Neuroradiology. 2010; 52: 759–765.

108. Trivedi R., Gupta R.K., Shah V. et al. Treatment-induced plasticity in cerebral palsy: a diffusion tensor imaging study. Pediatr Neurol. 2008; 39(5): 341-9.

109. Uda S., Matsui M., Tanaka C. et al. Normal development of human brain white matter from infancy to early adulthood: a diffusion tensor imaging study. Dev Neurosci. 2015; 37(2): 182-94.

110. Valkama A.M., Paakko E.L., Vainionpaa L.K. et al. Magnetic resonance imaging at term and neuromotor outcome in preterm infants. Acta Paediatr. 2000; 89: 348–55.

111. Van der Knaap M.S., Valk J. MR imaging of the various stages of the normal myelination during the first year of life. Neuroradiology. 1990; 32: 459–470.

112. Volpe J.J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. Lancet Neurol. 2009; 8(1): 110-24.

113. Wang S., Fan G., Xu K. et al. Potential of diffusion tensor MR imaging in the assessment of cognitive impairments in children with periventricular leukomalacia born preterm. Eur J Radiol. 2013; 82(1): 158-64.

114. Watson L., Blair E., Stanley F. Report of the Western Australian Cerebral Palsy Register. To birth year 1999.Telethon Institute for Child Health Research, Perth. 2008. 201 p.

115. Wei P.T., Leong D., Calabrese E. et al. Diffusion tensor imaging of neural tissue organization: correlations between radiologic and histologic parameters. Neuroradiol J. 2013; 26(5): 501-10.

116. Welker K.M., Patton A. Assessment of normal myelination with magnetic resonance imaging. Semin Neurol. 2012; 32(1): 15-28.

117. Whyte H.E., Blaser S. Limitations of routine neuroimaging in predicting outcomes of preterm infants. Neuroradiology. 2013; 55 (Suppl 2): 3-11.

118. Wilke M., Krägeloh-Mann I., Holland S.K. Global and local development of gray and white matter volume in normal children and adolescents. Exp Brain Res. 2007; 178(3): 296-307.

119. Woodward L.J., Anderson P.J., Austin N.C. et al. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants . N Engl J Med. 2006; 355: 685–94.

120. Yeargin-Allsopp M., Van Naarden Braun K., Doernberg N.S. et al. Prevalence of cerebral palsy in 8-year-old children in three areas of the United States in 2002: a multisite collaboration. Pediatrics. 2008; 121: 547–554.

121. Zanin E., Ranjeva J.P., Confort-Gouny S. et al. White matter maturation of normal human fetal brain. An in vivo diffusion tensor tractography study // Brain Behav. 2011; 1(2): 95-108.