

СЫРКАШЕВ
Егор Михайлович

ВОЗМОЖНОСТИ ФЕТАЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПОСТНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ПЛОДОВ С
ВРОЖДЕННОЙ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖЕЙ

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук

Быченко Владимир Геннадьевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Коростышевская Александра Михайловна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, отделение медицинской диагностики, руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Вишнякова Мария Валентиновна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", отделение рентгенологии, руководитель

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук (ИМЧ РАН)

Защита состоится «__»_____2021 г. в __ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.223.02 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ГБУЗ города Москвы «НИИСП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1 и на сайте организации www.rsmu.ru.

Автореферат разослан «__»_____2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
Кандидат медицинских наук, доцент



Сиротин Иван Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Врожденная диафрагмальная грыжа – мультифакториальное заболевание, прогнозирование исходов которого остается нерешенной проблемой. Успехи в ведении данной категории пациентов за последние 25 лет позволили значительно улучшить исходы при ВДГ. Тем не менее, общая выживаемость за последнее десятилетие остается стабильной и не превышает 70% (T.Petroze, G.Caminsky 2019). ВДГ встречается приблизительно в 1 случае на 3000 новорожденных (T.Petroze, G.Caminsky 2019; Levesquea, Derraugh, Schantz, Morrisa 2019). Исходы при своевременной диагностике ВДГ переменны – от антенатальной или ранней неонатальной гибели до почти полного выздоровления ребенка (Weis et al. 2018; Weidner et al. 2014).

Пренатальная стратификация гипоплазии легких имеет важное значение в планировании возможных исходов беременности, оптимизации подготовки к родам и постнатальному ведению новорожденных. Приблизительно в 70% случаев диагноз ВДГ устанавливается антенатально по данным эхографии (Wright et al. 2011), что диктует необходимость своевременной оценки вероятных исходов заболевания. При сравнении точности предикции выживаемости пренатальной МРТ и эхографии различные исследования демонстрируют противоречивые данные (Alfaraj et al. 2011; Bebbington et al. 2014; Nunez et al. 2018). К преимуществам антенатальной МРТ следует отнести возможность точной идентификации и определения степени эвентрации печени, что в совокупности с измерением объема легких улучшает точность прогноза (R Ruano et al. 2014). МРТ органов грудной клетки плода широко используется в качестве дополнительного к эхографии метода обследования при врожденных пороках развития данной области. При этом широкое применение МРТ в прогнозировании исходов несколько ограничено на фоне относительной новизны использования данной модальности при ВДГ плода в РФ.

В настоящий момент своевременная антенатальная диагностика ВДГ в подавляющем большинстве случаев не вызывает сложностей. Однако ни один из предложенных методов прогнозирования исходов не является общепризнанным: каждая из методик имеет свои преимущества и недостатки. Несомненный интерес представляют попытки связать морфологическое строение легочной ткани с клинической выраженностью дыхательной недостаточности, с общим прогнозом выживаемости. Информации в отечественной литературе по данной тематике не найдено. В этой связи особенно актуальным становится изучение возможностей фетальной МРТ в комплексной антенатальной диагностике ВДГ.

Цель исследования

Совершенствование прогнозирования постнатальных исходов у плодов с врожденной диафрагмальной грыжей на основании комплексного подхода с использованием мультипараметрической МРТ и эхографии.

Задачи исследования

1. Изучить возможности фетальной МРТ в диагностике ВДГ с определением наиболее информативных предикторов исходов.
2. Провести сравнительную оценку информативности и прогностической точности эхографии и МРТ в диагностике ВДГ.
3. Определить клиническую значимость антенатально вычисленных показателей (о/е TLV, TLV/FBV, TLV/ThV, LH, LiTR, о/е LLSIR, о/е LHR, ИКС).
4. Сравнить точность МРТ в комплексной диагностике ВДГ при проведении исследования в различные сроки гестации.
5. Изучить частоту смертности в зависимости от показателей пренатальной диагностики.
6. Разработать наиболее прогностически точный протокол обследования плодов с ВДГ по данным МРТ и УЗИ.

Научная новизна

В ходе проведения исследования были получены следующие новые знания:

- впервые сформулирован комплексный алгоритм обследования плодов с ВДГ с использованием эхографии и фетальной МРТ с определением клинической значимости пренатально определенных показателей
- впервые в РФ на репрезентативном клиническом материале изучены возможности фетальной МРТ в диагностике ВДГ с определением наиболее информативных предикторов исходов
- проведен сравнительный анализ фетальной МРТ и эхографии
- сравнительный анализ сроков проведения исследований

Практическая значимость

Изученные возможности МРТ в диагностике ВДГ плода позволяют более широкое внедрение и использование этого метода в повседневной практике при комплексной оценке предикторов возможных исходов заболевания.

Своевременное проведение МРТ позволяет уменьшить количество необоснованных направлений на прерывание, либо пролонгирование беременности.

Внедрение представленного протокола МРТ в клиническую практику позволяет оптимизировать диагностику ВДГ, в частности при сомнительных результатах УЗИ, при наличии правосторонних дефектов диафрагмы, выраженном ожирении у обследуемых, рубцовых изменениях передней брюшной стенки, выраженном спаечном процессе, мало- или многоводии, «неудобном» положении плода на поздних сроках гестации, подозрении на наличие сочетанных аномалий развития плода.

Положения, выносимые на защиту

1. Среди выживших новорожденных с ВДГ наблюдаются более высокие показатели производных объема легких (o/e TLV, TLV/FBV, TLV/ThV, o/e LLSIR) и более низкие показатели производных смещения печени (LH, LiTR)

($p < 0,05$). Наиболее прогностически точными антенатальными индексами, определяющими исход заболевания по данным МРТ являются о/е TLV, TLV/ThV, LH, LiTR.

2. На фоне прямой визуализации анатомических структур и более высокого тканевого разрешения МРТ имеет ряд преимуществ по сравнению с УЗИ в антенатальной диагностике ВДГ, поэтому прогнозирование исхода заболевания не может быть основано только на данных эхографии.

3. Наибольшей прогностической точностью обладает протокол исследования, включающий индексы о/е TLV, LH, ИКС и срок беременности на момент постановки диагноза.

Личный вклад автора

Автор лично участвовал в выборе темы научной работы, разработке цели и задач исследования, в проведении и интерпретации результатов магнитно-резонансной томографии, в обобщении и статистической обработке полученных данных. Автор лично провел сбор и систематизацию данных литературы по теме диссертации. Автор участвовал в разработке программы для ЭВМ «Система унифицированного подхода к интерпретации магнитно-резонансной томографии при диагностике врожденной диафрагмальной грыжи плода» (заявка № 2019664473). Автором подготовлены публикации по результатам исследования, выполнено написание текста и оформление диссертации.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2018), VI Международном конгрессе «Кардиоторакальная радиология» (Санкт-Петербург, 2019), XII Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2019), конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2019), XXI Всероссийском научно-образовательном форуме Мать и Дитя (Москва, 2020). Работа доложена на

заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 21.12.2020.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе отделения хирургии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Результаты исследования изложены в 8 печатных работах, 2 из которых напечатаны в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК, 1 – в Scopus: в одной обзорной статье и трех оригинальных статьях, опубликованных в журналах «Акушерство и гинекология» (импакт-фактор 0,860), «Российский электронный журнал лучевой диагностики» (импакт-фактор 0,486), «Неонатология: новости, мнения, обучение» (импакт-фактор 0,524); также получено свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2020610909, 21.01.2020. Заявка № 2019664473 от 08.11.2019.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена в традиционной форме. Состоит из оглавления, списка принятых сокращений, введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа представлена на 101 странице машинописного текста, иллюстрирована 22 рисунками и 17 таблицами. Библиографический указатель включает 4 работ на русском языке и 129 работ на английском языке.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в отделении лучевой, ультразвуковой и функциональной диагностики, в отделении хирургии новорожденных и в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Работа основана на анализе результатов визуальной диагностики и хирургического лечения или данных аутопсии 71 новорожденных детей с врожденной диафрагмальной грыжей доношенного или «позднего» недоношенного срока гестации (срок беременности от 35 недель до 40 недель), наблюдавшихся в отделении хирургии новорожденных с 2018 по 2020 год. Контрольная группа пациентов была использована для отработки протокола визуализации органов грудной клетки и брюшной полости плода и методик прогнозирования исходов ВДГ (рисунок 1).

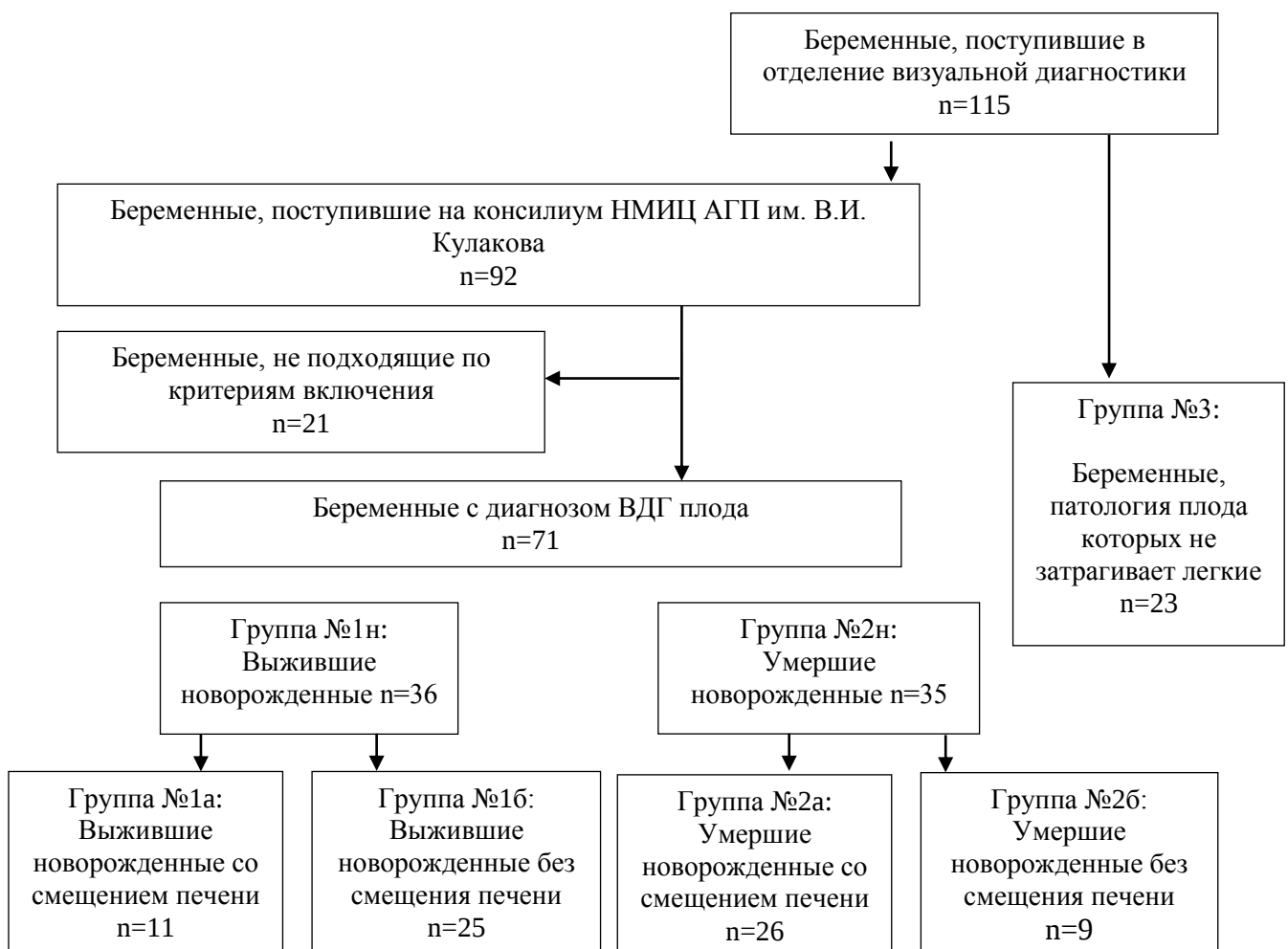


Рисунок 1. Профиль набора пациенток для включения в исследование.

Во всех случаях диагноз врожденная диафрагмальная грыжа был поставлен антенатально по данным УЗИ и МРТ с выполнением основных показателей прогнозирования исходов:

По данным МРТ:

- Наблюдаемый/ожидаемый объем легких (observed to expected total lung volume, o/e TLV, %);
- Объем легких/объем тела плода (total lung volume/full body volume, TLV/FBV);
- Объем легких/объем грудной клетки (total lung volume /thorax volume, TLV/ThV);
- Степень эвентрации печени (liver herniation, LH, %);
- Объем эвентрации печени/объем грудной клетки (liver to thorax volume, LiTR, %);
- Интенсивность сигнала (ИС) легкого/ИС печени (observed to expected lung to liver signal intensity ratio, o/e LLSIR, %);

По данным УЗИ:

- Легочно-головное отношение (lung to head ratio, LHR)
- Наблюдаемое/ожидаемое легочно-головное отношение/объем легких (observed to expected lung to head ratio, o/e TLV, %)
- Индекс компрессии сердца (ИКС)

Критерии включения в исследование - женщины на сроке беременности от 18 недель с ВДГ плода с одноплодной беременностью и подписанным информированным согласием на участие в исследовании. Критерии не включения в исследование - наличие стандартных противопоказаний к проведению МР-исследования. Критериями исключения из исследования были тяжелая степень преэклампсии, задержка внутриутробного развития плода, внутриутробные инфекции, сочетанные аномалии развития, многоплодная беременность, тяжелая соматическая патология, отсутствие верификации диагноза, хромосомная патология плода.

Методика вычисления показателей прогнозирования исходов по данным МРТ

Наблюдаемый объем легких к ожидаемому объему в зависимости от гестационного возраста (o/e TLV)

Общий (наблюдаемый) объем легких (oTLV) определяли как сумму объемов правого и левого легких, вычисленных с помощью ручного выделения зон интереса на T2ВИ и суммирования выделенных областей (рисунок 2). Объем легких измеряли в см³. Отношение наблюдаемого к ожидаемому объему легких определяли как отношение общего объема легких к ожидаемому объему, вычисленному по формуле, определенной ранее (Meyers et al. 2018) и умноженному на 100. Т.о. отношение наблюдаемого к ожидаемому объему легких выражается в % и отражает процент объема легких от должного объема соответственно сроку беременности.

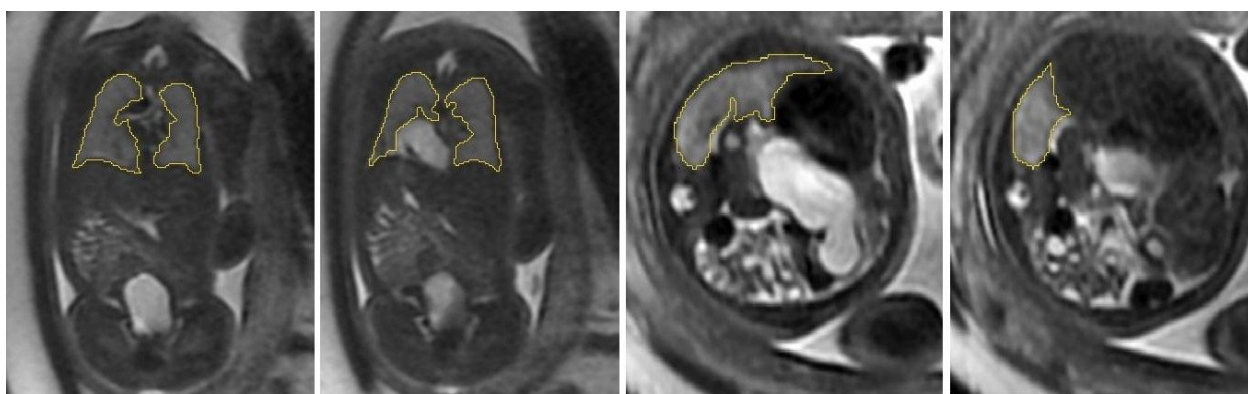


Рисунок 2. T2ВИ, фронтальная и аксиальная плоскости. Пример выделения зон интереса на уровне правого и левого легких плода.

Отношение объема легких к объему грудной клетки (TLV/ThV)

Объем легких (TLV) определяли по вышеописанной методике. Объем грудной полости (ThV) определяли с помощью экстраполяции уровня диафрагмы на контрлатеральную сторону (рисунок 3). В грудную клетку включали все органы грудной полости за исключением позвоночника. Полученный объем легких соотносили с ожидаемым объемом, который соответствовал объему грудной клетки.

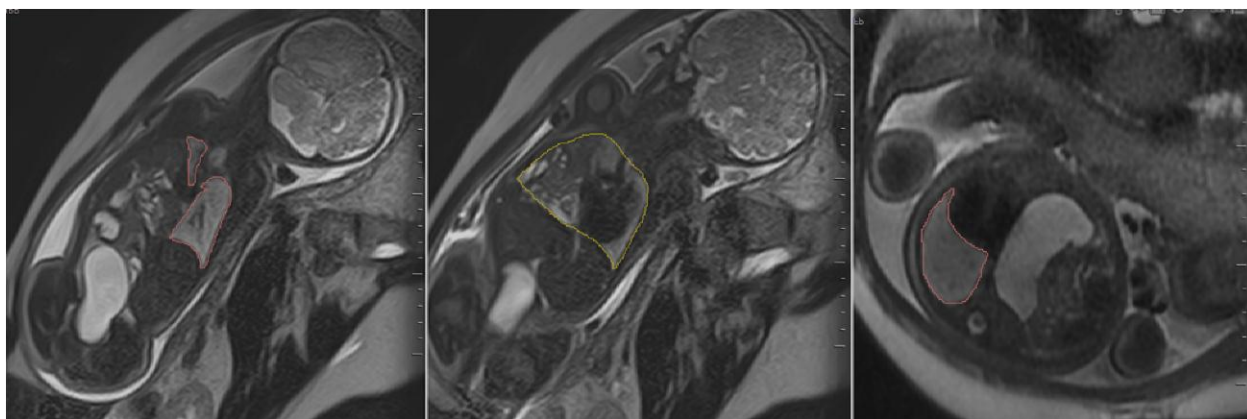


Рисунок 3. T2ВИ, фронтальная и аксиальная плоскости. Пример выделения зон интереса на уровне правого и левого легких и грудной клетки плода.

Отношение объема легких к объему тела плода (TLV/FBV)

Объем легких (TLV) определяли по вышеописанной методике. Объем тела плода (FBV) определяли с помощью выделения зон интереса и суммирования выделенных областей, не включая объем пуповины (рисунок 4).

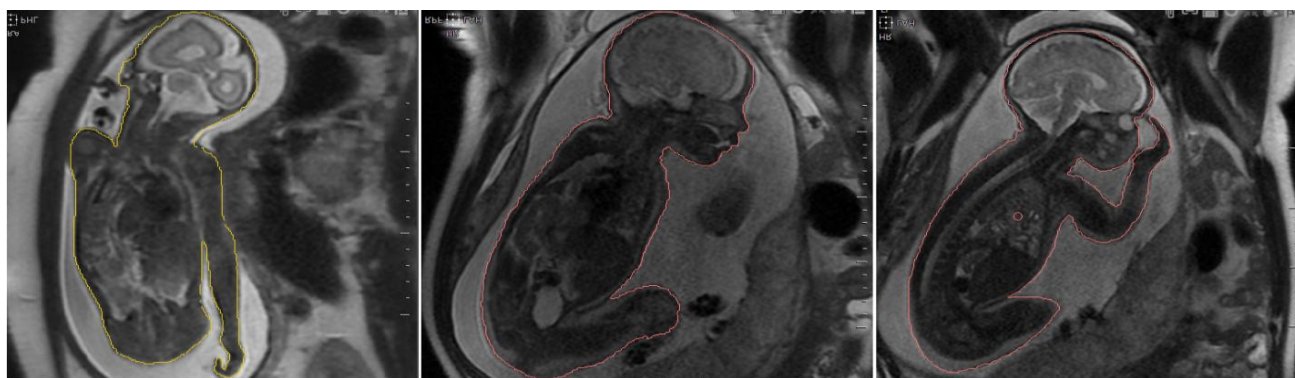


Рисунок 4. T2ВИ, фронтальная и сагиттальные плоскости. Пример выделения зон интереса на уровне тела плода.

Степень смещения печени (LN), отношение объема смещенного фрагмента печени к объему грудной клетки (LiTR)

Объем печени и грудной клетки измерялся на T2ВИ с помощью ручного выделения зон интереса на аксиальных изображениях и суммирования выделенных областей. Степень смещения печени (LN, %) определяли как отношение объема смещенного фрагмента печени (объем печени, расположенный внутри грудной клетки) к общему объему печени (рисунок 5). При отсутствии визуализации диафрагмы на стороне поражения ее уровень определяли с помощью экстраполяции со здоровой стороны.

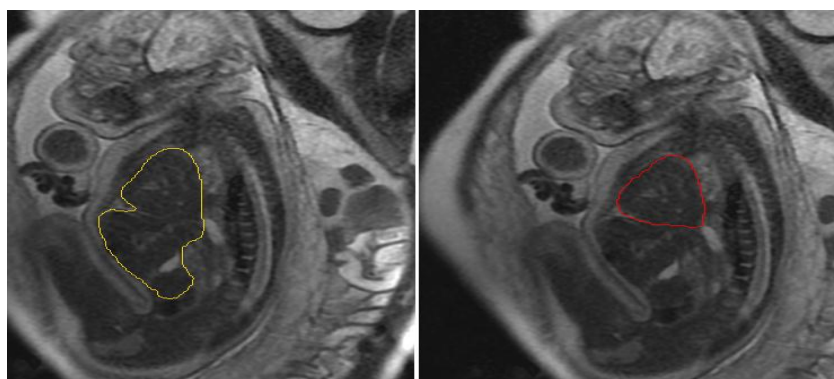


Рисунок 5. T2ВИ, сагиттальная плоскость. Пример выделения зон интереса на уровне печени плода. Красным обозначена часть печени, расположенная в грудной клетке плода.

Отношение объема смещенного фрагмента печени к объему грудной клетки (LiTR, %) определяли как отношение объема печени, расположенной внутри грудной клетки к общему объему грудной клетки (исключая позвоночник) (рисунок 6).

Плодам без печени в составе грыжевого выпячивания присваивалось нулевое (0) значение объема смещенного фрагмента печени.

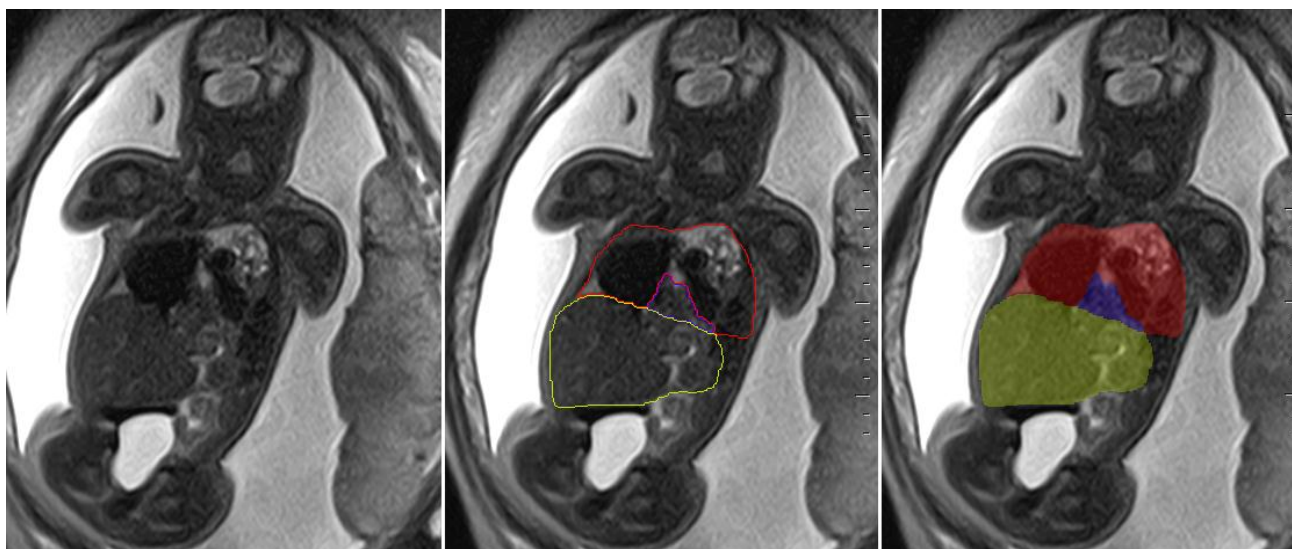


Рисунок 6. T2ВИ, фронтальная плоскость. Пример выделения зон интереса на уровне грудной полости и печени плода. Голубым цветом закрашена часть левой доли печени, расположенная в грудной клетке плода.

ИС легкого/ИС печени (o/e LLSIR)

В основе данного метода лежит оценка интенсивности сигнала (ИС) на T2ВИ от условно здорового легкого и печени путем выделения соответствующих зон интереса. Зоны интереса выбирались таким образом,

чтобы получить максимально гомогенный сигнал (исключая сосудистые структуры и бронхи) (рисунок 7).

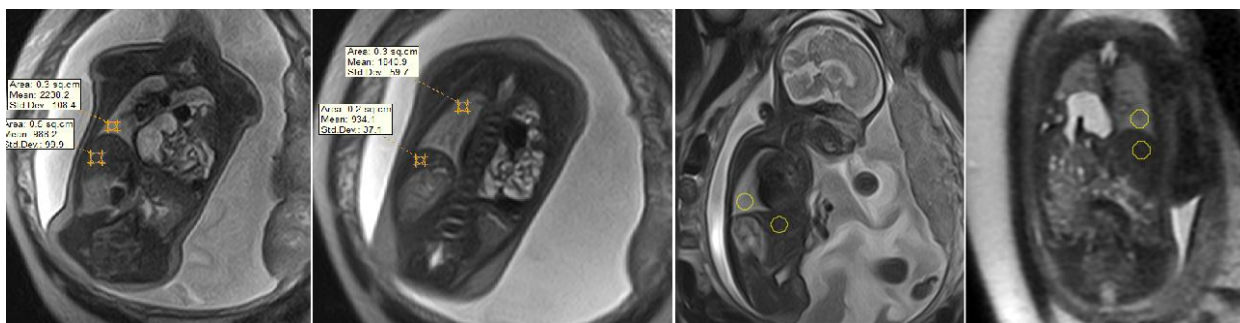


Рисунок 7. Пример измерения интенсивности МР-сигнала легкого и печени на фронтальных T2ВИ изображениях.

Полученный показатель соотносили с ожидаемым отношением (ИС легкого/ИС печени), которое вычисляли по ранее определенной формуле (Yamoto et al. 2017) и умножали на 100. Таким образом отношение наблюдаемого ИС легкого/ИС печени к ожидаемому выражается в % и отражает процент от той интенсивности сигнала, которая в норме присутствует у плода на соответствующем сроке гестации.

Вычисление вышеописанных показателей производилось на стороннем программном обеспечении (Myrian® Studio, INTRASENSE, France и eFilm Workstation®, Merge Healthcare, USA).

Легочно-головное отношение (o/e LHR)

В основе метода лежит вычисление наблюдаемого легочно-головного отношения (ЛГО) путем умножения максимальных диаметров условно здорового легкого и соотношения полученного показателя с окружностью головы (рисунок 8). Далее наблюдаемое ЛГО соотносили с ожидаемым, которое вычисляли по формуле: $-3,3148+(0,3972*GA)-(0,0049*GA^2)$ - для левосторонних грыж, $-2,4497+(0,2998*GA)-(0,0042*GA^2)$ - для правосторонних грыж (GA – срок беременности в неделях).

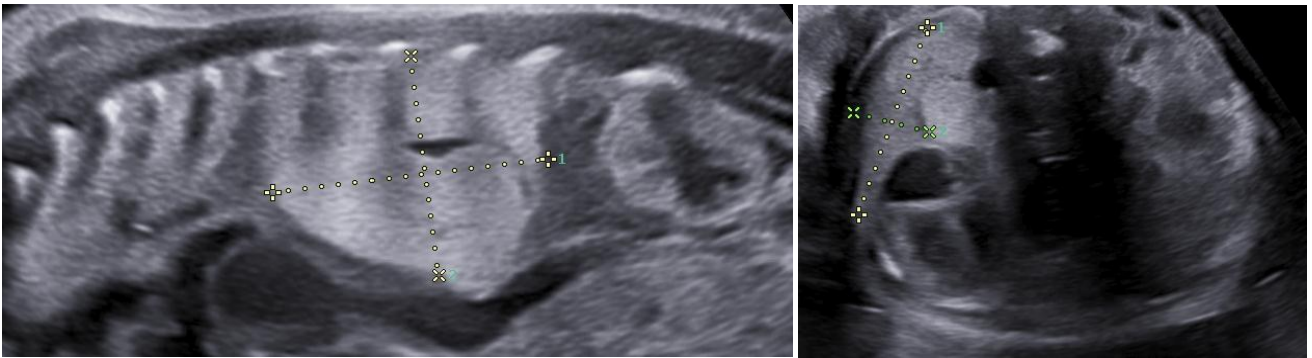


Рисунок 8. Пример вычисления максимальных диаметров на уровне условно здорового легкого плода по данным эхографии.

Индекс компрессии сердца (ИКС)

В основе метода лежит измерение сердца на уровне четырехкамерного среза с определением двух наибольших взаимно перпендикулярных диаметров. Вычисление ИКС производили путем деления длины на ширину сердца (рисунок 9).

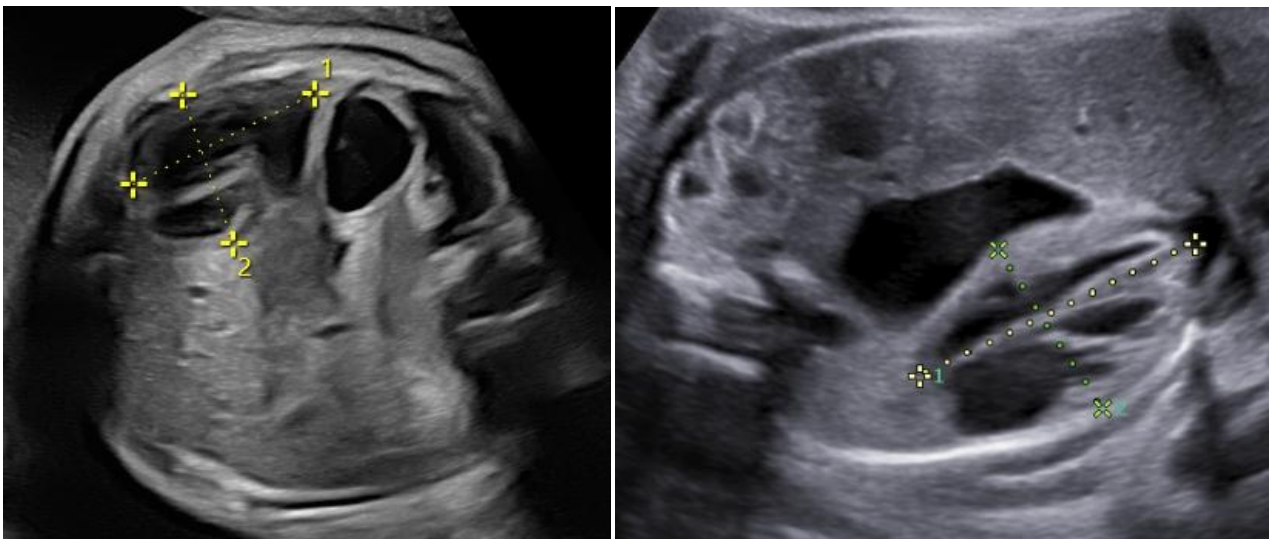


Рисунок 9. Пример вычисления длины и ширины сердца на уровне четырехкамерного среза по данным эхографии.

Статистический анализ данных

Сведения о беременных вносили в базу данных, выполненную по стандартной схеме программного приложения Excel (Microsoft office Excel 2010). Статистическую обработку данных производили с помощью пакета программ STATISTICA 12, StatSoft, Inc., (США), IBM SPSS Statistics 23 (США).

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Среди новорожденных преобладали доношенные дети, 30 (42,3%) девочек и 41 (57,7%) мальчик (таблица 1). В подавляющем большинстве случаев наблюдались левосторонние ложные дефекты диафрагмы – 63 (88,7%) и 64 (90,1%) соответственно (таблица 2).

Таблица 1

Клиническая характеристика новорожденных с ВДГ

Показатели	Всего (N=71)	
*Масса, г	*3167,93 (2875,00-3556,00)	
*Срок гестации, нед	*38,93 (38,14-40,14)	
	Абс.	(%)
Пол		
Мальчики	41	57,7
Девочки	30	42,3

*Данные представлены как медиана (интерквартильный размах)

Таблица 2

Характеристика ВДГ

Показатели	Всего (N=71)	
	Абс.	(%)
Сторона ВДГ		
Левосторонняя	63	88,7
Правосторонняя	8	11,3
Тип ВДГ		
Ложная	64	90,1
Истинная	7	9,9
Положение печени		
Смещение печени	37	52,1
Без смещения печени	34	47,9

Необходимо отметить относительно позднюю постановку диагноза ВДГ плода по сравнению с общемировыми данными, при этом возраст матерей

значительно не отличается. Более половины случаев составили первородящие беременные. Средний возраст пациенток на момент проведения МРТ составил $29,48 \pm 4,48$ лет, срок беременности на момент постановки диагноза - $25,64 \pm 6,05$ недель. Сроки беременности на момент постановки диагноза в 1 и 2 группах были достоверно разными ($p=0,001$): группа 1а - $24,55 \pm 6,46$ недель, группа 1б - $29,51 \pm 5,43$ недель, группа 2а - $23,55 \pm 5,47$ недель, группа 2б - $22,26 \pm 3,24$ недель. Значимых различий по возрасту пациенток в группах сравнения не найдено ($p=0,090$) (таблица 3).

Таблица 3

Характеристика матерей с плодами с ВДГ

Показатели	Группа 1н (n=36)	Группа 2н (n=35)	p
*Срок беременности на момент постановки диагноза, нед	$27,99 \pm 6,12$	$23,22 \pm 4,98$	$p=0,001$
*Возраст матери, лет (проведение МРТ)	$28,61 \pm 4,40$	$30,37 \pm 4,45$	$p=0,090$
Качественные характеристики	абс.	(%)	
Роды, по счету			
1-е	40	56,3	
2-е	20	28,2	
3-и	10	14,1	
4-е и более	1	1,4	

*данные представлены как средние $\pm$ стандартное отклонение, p – t-тест

Среди выживших новорожденных наблюдались более высокие показатели наблюдаемого объема легких к ожидаемому объему (o/e TLV), нормированного по формуле Osada et al – 73,1% (61,7-97,51), по формуле Rypens et al – 43,45% (37,22-54,44), Meyers et al – 43,77% (35,73-53,19), более высокие показатели отношения объема легких к объему тела плода (TLV/FBV) - 0,017 (0,014-0,021), отношения объема легких к объему грудной клетки (TLV/ThV) - 23,21% (18,68-27,78) и отношения ИС легкого к ИС печени – 2,56 (2,06-3,35) ($p<0,05$).

Среди новорожденных с неблагоприятным исходом наблюдались более высокие показатели степени эвентрации печени 23,0 (3,99-31,85) и отношения объема печени к объему грудной клетки (LiTR) 15,8 (2,28-22,94) ($p<0,001$).

Показатели чувствительности и специфичности дихотомического варианта оценки смещения печени для УЗИ составили 0,756 и 0,764 соответственно, точность – 0,760. Соответствующие показатели для МРТ составили – 1,0 и 0,911, точность – 0,957. Таким образом, показатели точности дихотомического варианта оценки смещения печени были выше при проведении МРТ (0,957) по сравнению с УЗИ (0,760) (рисунок 10).

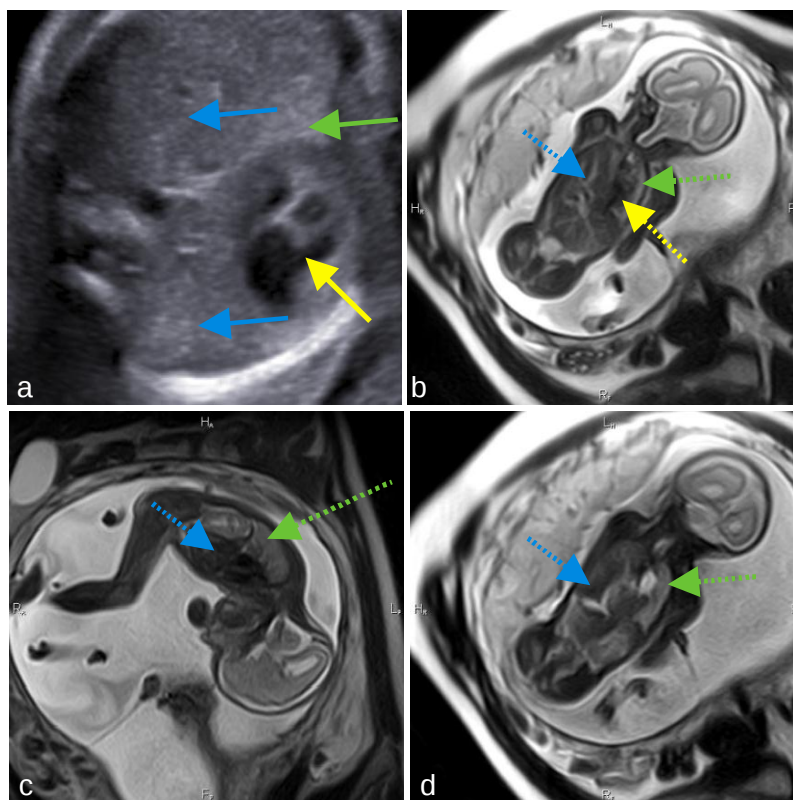


Рисунок 10. а – УЗИ, b, c, d – МРТ во фронтальной (b, d) и сагиттальной (c) плоскостях. На рисунке а справа и слева от сердца (желтая стрелка) определяются мягкотканые структуры по эхогенности более соответствующие печени. На рисунках b, c, d четко визуализируется ткань печени (синие пунктирные стрелки) и правого легкого (зеленые пунктирные стрелки). Также виден гипоинтенсивный купол диафрагмы справа, что практически исключает диагноз “двусторонняя ВДГ”.

Среди выживших новорожденных отношение наблюдаемого к ожидаемому ЛГО (о/е LHR) было выше – 52,5 (46,8-70,5) ($p=0,001$). Для ИКС наблюдалось обратное: среди выживших новорожденных показатели ИКС

составили 1,28 (1,20-1,30), среди умерших – 1,40 (1,27-1,50) ($p < 0,001$) (таблица 4).

Клиническая характеристика новорожденных

Значимых различий по полу новорожденных в группах сравнения не выявлено: мальчиков - 41 (57,7%), девочек - 30 (42,3%). В подавляющем большинстве случаев наблюдались левосторонние ложные дефекты диафрагмы – 63 (88,7%) и 64 (90,1%) соответственно. Среди выживших детей наблюдались более высокие показатели массы на момент родоразрешения – 3300 г (2990-3792), среди умерших – 3104 г (2740-3298). Количество баллов по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни пациентов были выше в группе выживших детей – 6 (6-6) и 7 (7-7) ($p = 0,023$, $p = 0,003$). Срок гестации при родоразрешении в группах сравнения статистически значимо не отличался ($p = 0,800$).

Медиана количества дней на момент экстубации среди выживших новорожденных составила 14,0 (11,0-20,0) дней, на момент отмены поддержки кислородом – 15,0 (12,0-22,0) дней, на момент перехода на энтеральное питание (назогастральный зонд) – 15,0 (12,0-20,5) дней, на момент перехода на полное энтеральное питание (без использования назогастрального зонда) – 27,0 (22,5-36,5) дней. Количество проведенных койко-дней в стационаре среди выживших новорожденных составило 34,0 (28,5-51,5). При неблагоприятном исходе смерть наступила на 4,5 (2,00-8,00) день. Подробные данные по всем группам представлены в таблице 5.

Наиболее значимые корреляции с постнатальными данными найдены между показателями о/е TLV (Meyers, Rypens, Osada) с количеством дней на момент перехода на энтеральное питание и общим количеством койкодней. Остальные методики прогнозирования исходов, в том числе по данным УЗИ продемонстрировали слабую корреляционную связь с учтенными постнатальными клиническими данными.

Таблица 4

Характеристика плодов с ВДГ

Показатели	Группа 1н: Выжившие (n=36)			Группа 2н: Умершие (n=35)			Р (1н/ 2н)
	Группа 1а: Со смещением печени (n=11)	Группа 1б: Без смещения печени (n=25)	Всего (1н) (n=36)	Группа 2а: Со смещением печени (n=26)	Группа 2б: Без смещения печени (n=9)	Всего (2н) (n=35)	
Срок беременн ., МРТ, нед	31,5(25-34)	33,2(32,4- 36,1)	33(30- 35,9)	32(27,5- 34)	32,4(28,8- 33)	32(27,5- 34)	0,178
Срок беременн ., УЗИ, нед	28,7(22,2- 33,4)	33,2(32- 45,7)	32,7(27,9- 34,4)	29,6(24,1- 33,4)	28,8(24,2- 32,4)	28,8(24,2- 33)	<0,05
Объем легких (TLV), мл	22,3(13,4- 41,2)	33,4(28,3- 41)	31(22,4- 41,1)	18,1(12,2- 21,9)	25,2(21- 26,7)	19,3(12,9- 25,7)	<0,00 1
o/e TLV, Osada,%	70,1(51,5- 83,1)	78,1(65,6- 98,5)	73,1(60,9- 98)	41,8(36,1- 58,4)	66,3(52,4- 75,8)	57,5(37,8- 65,5)	<0,00 1
o/e TLV, Rypens,%	40,4(34,1- 56,6)	44,6(37,5- 52,2)	43,4(37,1- 55,5)	27,8(20,2- 34,7)	38,4(36,3- 50,7)	31,6(21,4- 40)	<0,00 1
o/e TLV, Meyers,%	41,4(33,9- 54,4)	46,9(36- 49,4)	43,7(35,5- 53,8)	28,2(20,3- 37,9)	37,2(35,2- 52,7)	31,6(20,9- 38,5)	<0,00 1
TLV/FBV	0,019(0,013- 0,021)	0,017(0,015- 0,021)	0,017(0,014- 0,021)	0,013(0,009- 0,015)	0,014(0,014- 0,021)	0,014(0,011- 0,016)	0,001
TLV/ThV , %	21,8(16,6- 24,7)	23,2(19,7- 28,4)	23,2(18,6- 28,1)	15,1(11,3- 18,6)	16,6(15,4- 21,7)	15,5(12,2- 18,8)	<0,00 1
o/e LLSIR,%	81(62,2- 85,9)	82,8(66,4- 94,3)	82,6(64,8- 92,7)	73,1(58,5- 78,5)	67,1(50,1- 87,8)	72,9(57,5- 87,1)	<0,05
*LH, %	17,5(7,1- 22,5)	-	0(0-11,1)	28,8(20,7- 32,2)	-	23(3,9- 31,8)	<0,00 1
*LiTR, %	13,2(7-21,1)	-	0(0-6,5)	20,1(14,4- 24,7)	-	15,8(2,2- 22,9)	<0,00 1
o/e LHR,%	53(46-72,9)	52(47-67)	52,5(46,7- 70,7)	38,7(30- 51)	50(47-50)	42,9(30,2- 51)	0,001
ИКС	1,3(1,2- 1,34)	1,26(1,16- 1,3)	1,28(1,2- 1,3)	1,4(1,29- 1,5)	1,3(1,2- 1,37)	1,4(1,2- 1,5)	<0,00 1

*данные представлены как медиана (интерквартильный размах), р – тест Манна-Уитни

При показателе отношения наблюдаемого объема легких к ожидаемому объему, нормированного по формуле Meyers et al менее 25, неблагоприятный исход наблюдался в 91,7% случаев. При показателе TLV/FBV менее 0,011 смертность составила 80%. При показателе LLSIR менее 55% неблагоприятный исход наблюдался в 87,5% случаев. При значении TLV/ThV менее 15% смертность составила 77,8%.

Таблица 5

Характеристика новорожденных с ВДГ

Показатель	Группа 1н: Выжившие (n=36)			Группа 2н: Умершие (n=35)			Р (1н/2н)
	Группа 1а: Со смещением печени (n=11)	Группа 1б: Без смещения печени (n=25)	Всего (1н) (n=36)	Группа 2а: Со смещением печени (n=26)	Группа 2б: Без смещения печени (n=9)	Всего (2н) (n=35)	
*Апгар 1 мин., баллы	6(5-6)	6(6-6)	6(6-6)	6(5-6)	6(5-6)	6(5-6)	0,023
*Апгар 5 мин., баллы	7(7-7)	7(7-7)	7(7-7)	7(7-7)	7(6-7)	7(6-7)	0,003
*Масса, г	3300(3184-3450)	3306(2960-3832)	3303(2975-3801)	3033(2740-3278)	3170(3104-3298)	3104(2740-3298)	0,018
*Срок гестации, нед (родоразр.)	39(36,2-39,8)	39,7(39-40,2)	39,4(38,2-40,1)	39,1(38,1-40)	39,8(36,8-41)	39,1(37-40,1)	0,800
*Дней на момент операции	5(2-9)	3(3-5)	4(3-6,7)	5,5(2-12)**	-	5,5(2-12)**	<0,001
*Дней на момент экстубации	15(9-23)	14(11-15)	14(11-21)	-	-	-	-
*Дней на момент отмены О2	17(11-26)	15(12-18)	15(12-23)	-	-	-	-

Продолжение таблицы

*Дней на момент энтерального питания (зонд)	22(13-28)	14(12-17)	15(12-21,2)	-	-	-	-
*Дней на момент полного энтерального питания	27(23-48)	27(22-32)	27(22,2-37,7)	-	-	-	-
*Количество койкодней	59(29-78)	32(28-36)	34(28,2-51,7)	4(1-7)	5(4-8)	5(2-8)	<0,001

*данные представлены как медиана (интерквартильный размах), р – тест Манна-Уитни

**6 плодов умерли после оперативного вмешательства (все случаи со смещением печени)

При наличии смещения печени (дихотомический вариант оценки) смертность составила 70,3%, при отсутствии ее смещения – 26,5%. При степени смещения печени более 19% неблагоприятный исход наблюдался в 80,8% случаев, при ЛН, равном менее 19% неблагоприятный исход наблюдался в 31,1% случаев.

При показателе отношения объема печени к объему грудной клетки более 16% неблагоприятный исход наблюдался в 85% случаев. При показателе ИКС более 1,5 неблагоприятный исход наблюдался в 90% случаев. При отношении наблюдаемого к ожидаемому ЛГО менее 25% смерть наступила в 75% случаев (таблица 13).

Оптимальные пороговые значения (максимальная сумма чувствительности и специфичности) и соответствующие показатели диагностической информативности представлены в таблице 6.

Таблица 6

Оптимальные пороговые значения и информативность описанных методик.

Показатели	ROC-AUC	Пороговое значение	Чувств.	Специф.	Точн.
o/e TLV, Osada	0,794	61,98	0,69	0,65	0,67
o/e TLV, Rypens	0,782	36,83	0,65	0,8	0,73
o/e TLV, Meyers	0,748	35,32	0,79	0,68	0,74
Diag-GA	0,725	27,78	0,87	0,6	0,73
o/e LHR	0,642	48,5	0,64	0,53	0,59
ИКС	0,738	1,29	0,56	0,68	0,60
TLV/FBV	0,725	0,015	0,65	0,74	0,70
TLV/ThV	0,789	20,12	0,78	0,71	0,74
LH	0,767	19,0	0,92	0,5	0,78
LiTR	0,766	15,9	0,65	0,85	0,71
LLSIR	0,642	76,59	0,65	0,62	0,64

При проведении многофакторного анализа были отобраны следующие параметры, влияющие на смертность в постнатальном периоде: ИКС, отношение наблюдаемого объема легких к ожидаемому объему, нормированного по формуле Meyers et al, степень эвентрации печени, срок беременности на момент постановки диагноза. Данные параметры были использованы при создании модели логистической регрессии для оценки вероятности наступления летального исхода. На основании выявленных предикторов была получена следующая формула прогноза заболевания:

$$z=(-6,643)*ИКС+0,106*o/eTLV,Meyers+(-0,039)*LH+0,209*(Diag-GA)+0,370$$

Валидность представленной модели была проверена путем проведения ROC-анализа. Площадь под кривой составила 0,904, оптимальное пороговое значение - 0,533 с чувствительностью 0,80, специфичностью 0,80 и точностью 0,80 (рисунок 11).

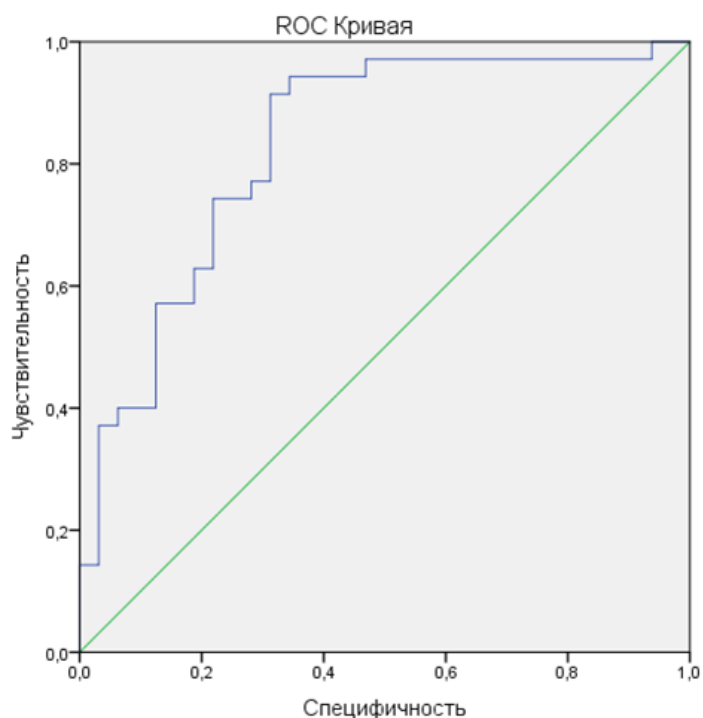


Рисунок 11. Рос-кривая смертности, подсчитанная по формуле логистической регрессии.

Показатели ROC AUC в зависимости от срока проведения исследования представлены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7

Показатели ROC AUC до 28 недель беременности, группа I(<28)

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка ^a	Асимптотическая знч ^b	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Diag-GA	0,540	0,153	0,791	0,240	0,839
LHR-O/E	0,841	0,105	0,023	0,636	1,000
ИКС	0,770	0,121	0,072	0,533	1,000
o/e TLV, Osada	0,778	0,119	0,064	0,545	1,000
o/e TLV, Rypens	0,810	0,113	0,039	0,588	1,000
o/e TLV, Meyers	0,810	0,113	0,039	0,588	1,000
TLV/FBV	0,841	0,101	0,023	0,644	1,000
TLV/ThV	0,794	0,114	0,050	0,571	1,000
LH	0,714	0,147	0,153	0,425	1,000
LiTR	0,714	0,147	0,153	0,425	1,000
LLSIR	0,460	0,155	0,791	0,157	0,764

Таблица 8

Показатели ROC AUC после 28 недель беременности, группа II(>28)

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка ^а	Асимптотическая знч ^б	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Diag-GA	0,763	0,069	0,001	0,628	0,898
LHR-O/E	0,690	0,072	0,016	0,548	0,831
ИКС	0,736	0,072	0,004	0,594	0,878
o/e TLV, Osada	0,801	0,059	0,000	0,685	0,917
o/e TLV, Rypens	0,773	0,063	0,001	0,650	0,897
o/e TLV, Meyers	0,757	0,065	0,001	0,630	0,884
TLV/FBV	0,747	0,066	0,002	0,617	0,876
TLV/ThV	0,825	0,056	0,000	0,714	0,935
LH	0,752	0,071	0,002	0,613	0,891
LiTR	0,745	0,072	0,003	0,605	0,886
LLSIR	0,672	0,073	0,028	0,530	0,815

а. В соответствии с непараметрическим предположением, б. Нулевая гипотеза: действительная площадь=0,5

ВЫВОДЫ

1. Мультиплановая МР-фетогграфия с использованием T1 и T2 ВИ с различной толщиной среза позволяет провести объективный анализ взаимной топографии органов грудной клетки и брюшной полости плода, что во многих случаях значительно дополняет результаты эхографии. Наиболее высокую прогностическую точность (ROC AUC) имеют показатели o/e TLV – 0,748–0,794, TLV/ThV – 0,789, LH - 0,767, LiTR – 0,766.

2. МРТ обладает более высокой прогностической точностью и диагностической информативностью определения положения печени как одного из независимых факторов неблагоприятного исхода. Чувствительность и специфичность дихотомического варианта оценки смещения печени для УЗИ составила 0,756 и 0,764, точность – 0,760. Соответствующие показатели для МРТ составили – 1,0 и 0,911, точность – 0,957. ROC AUC: o/e LHR – 0,642, ИКС – 0,738, o/e TLV – 0,748, LH – 0,767.

3. Наиболее значимые корреляции с постнатальными данными выявлены для отношения наблюдаемого объема легких к ожидаемому объему

(o/e TLV) с количеством дней на момент отмены поддержки кислородом ($r=-0,565$, $p<0,001$), экстубации ($r=-0,587$, $p<0,001$), перехода на энтеральное питание ($r=-0,716$, $p<0,001$) и количеством койкодней ($r=-0,626$, $p<0,001$). Для степени смещения печени (LH) выявлена менее стойкая корреляция с частотой применения биodeградирующего материала при пластике дефекта диафрагмы ($r=0,345$, $p=0,038$). Таким образом, данные индексы являются предикторами не только смертности, но и тяжести состояния в постнатальном периоде.

4. Наиболее высокую прогностическую точность во II триместре беременности имеют следующие показатели: o/e LHR, ИКС, o/e TLV (Rypens, Meyers), TLV/FBV. В III триместре беременности более высокую точность имеют показатели o/e TLV (Osada), TLV/ThV, LH, LiTR, LLSIR.

5. Показатели o/e TLV<25%, LH>19%, ИКС>1,5 составляют группу крайне высокого риска, частота смертности которой превышает 91,7%.

6. Наиболее прогностически точный протокол обследования плодов с ВДГ по данным МРТ и УЗИ включает следующие показатели: o/e TLV, LH, ИКС и срок беременности на момент постановки диагноза. Валидность представленной модели была проверена путем проведения ROC анализа, площадь под кривой составила 90%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. МРТ может быть рекомендована всем беременным с ВДГ плода для точной идентификации положения печени и определения прогноза заболевания.

2. Для определения прогноза при установленном по данным эхографии диагнозе ВДГ плода в рамках перинатального консилиума в список антенатальных индексов должны быть включены o/e TLV, LH и ИКС.

3. Наиболее информативный алгоритм обследования включает в себя проведение УЗИ на инициальном этапе с вычислением ИКС и МРТ с определением o/e TLV и LH. Площадь под кривой (ROC AUC) для разработанного нами подхода прогнозирования исходов составила 0,904, оптимальное пороговое значение - 0,533, чувствительность - 0,80, специфичность - 0,80, точность - 0,80.

4. Для расчета вероятности неблагоприятного исхода ВДГ плода может быть использовано разработанное в ходе исследования уравнение логистической регрессии и программное обеспечение (свидетельство № 2020610909).

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сыркашев Е.М. Современные методы визуальной диагностики при врожденной диафрагмальной грыже / Сыркашев Е.М., Буров А.А., Солопова А.Е., Быченко В.Г., Гус А.И., Дегтярев Д.Н. // **Акушерство и гинекология.** – 2019. - №2. – С. 28-33.
2. Сыркашев Е.М. Оценка нормальных показателей интенсивности сигнала и объема легких плода по данным магнитно-резонансной томографии / Сыркашев Е.М., Солопова А.Е., Быченко В.Г., Буров А.А., Гус А.И. // **REJR** – 2019. - №9(2). – С. 90-97.
3. Сыркашев Е.М. Антенатальная биометрия легких при врожденной диафрагмальной грыже по данным МРТ / Сыркашев Е.М., Солопова А.Е., Быченко В.Г., Буров А.А., Подуровская Ю.Л., Гус А.И. // **REJR** – 2020. - №10(4). – С. 169-178.
4. Сыркашев Е.М., Солопова А.Е., Быченко В.Г., Подуровская Ю.Л., Буров А.А., Гус А.И. Система унифицированного подхода к интерпретации магнитно-резонансной томографии при диагностике врожденной диафрагмальной грыжи плода. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2020610909, 21.01.2020. Заявка № 2019664473 от 08.11.2019.
5. Сыркашев Е.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике врожденной диафрагмальной грыжи плода / Сыркашев Е.М., Солопова А.Е., Буров А.А., Быченко В.Г. // В книге: Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. - 2018. - С. 157.
6. Сыркашев Е.М. Применение фетальной магнитно-резонансной томографии при врожденной диафрагмальной грыже. В книге: VI Международный конгресс «Кардиоторакальная радиология», Санкт-Петербург, - 2019. - С. 162-163
7. Сыркашев Е.М. Прогнозирование исходов при врожденной диафрагмальной грыже плода. / Сыркашев Е.М., Быченко В.Г., Солопова А.Е., Гус А.И. // В книге: конгресс ROPR, Санкт-Петербург, - 2019. - С. 202-203.
8. Сыркашев Е.М. Прогнозирование исходов при врожденной диафрагмальной грыже плода. / Сыркашев Е.М., Быченко В.Г., Буров А.А., Гус А.И. // XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2020». Сборник тезисов. - 2020. - С. 111.