

На правах рукописи

КОЗЛОВА ОЛЕСЯ ИВАНОВНА

**НЕЙРОСОНОГРАФИЯ ПЛОДА
ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ
БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2021 г.

Работа выполнена на кафедре ультразвуковой и пренатальной диагностики Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Медведев Михаил Васильевич**

Официальные оппоненты:

Трофимова Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры рентгенологии и радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Озерская Ирина Аркадиевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры ультразвуковой диагностики и хирургии факультета непрерывного медицинского образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Гусева Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 001.027.02 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по адресу: 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» по адресу: 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2 и на сайте www.med.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

д.м.н. Э.А. Годжелло

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

В настоящее время до 5% новорожденных появляются на свет с различными врожденными и наследственными заболеваниями. Около 30% коечного фонда детских стационаров различного профиля заняты больными с наследственной патологией, 40% младенческой смертности в той или иной степени обусловлено наследственными и врожденными дефектами, среди которых лидирующее место занимают врожденные пороки головного мозга (Воеводин С.М., 2012; Медведев М.В., 2012; Timor-Tritch I.E et al., 2012; Paladini D., Volpe P., 2014). Пороки развития нервной системы суммарно занимают третье место в структуре аномалий развития после врожденной патологии сердечно-сосудистой и мочевыводящей систем, причем около 80% этих заболеваний представлены гидроцефалией различного генеза (Кириллова Е.А. и соавт., 2000).

В связи с этим особое значение приобретает их пренатальная диагностика, одним из основных направлений которой является разработка новых наиболее информативных критериев, которые могли бы использоваться при скрининговом ультразвуковом исследовании во втором триместре беременности.

В течение беременности происходит рост и развитие органов и систем плода, в том числе и структур головного мозга. Ультразвуковая картина головного мозга в пренатальном периоде меняется. Вследствие этого меняются и критерии оценки структур головного мозга. Знание закономерностей и особенностей развития позволяет эффективно проводить ультразвуковое исследование и своевременно диагностировать различные аномалии развития в случае их наличия. Возможность сочетания врожденных пороков развития головного мозга с хромосомными аномалиями, а также нехромосомными синдромами, повышает актуальность их своевременной диагностики. Наличие и соблюдение стандартов проведения ультразвукового исследования позволит оптимизировать диагностику аномалий развития структур головного мозга плода. Таким образом, разработка и внедрение стандартизированного подхода для ультразвуковой оценки структур головного мозга плода крайне актуальны.

Повышение разрешающей способности ультразвуковых сканеров, возможность цифровой обработки изображения и особенно внедрение в практику пренатальной медицины различных режимов объемной эхографии позволяют проводить расширенное обследование структур головного мозга плода.

В современных условиях появляются возможности более ранней диагностики пороков, ранее диагностируемых лишь на поздних сроках беременности или уже после рождения ребенка. К таким патологиям, в частности, относятся аномалии развития коры головного мозга. Внедрение оценки развития коры в скрининговое ультразвуковое исследование головного мозга плода во втором триместре беременности позволит осуществлять более раннюю диагностику этой серьезной патологии.

В последние два десятилетия были достигнуты значительные успехи в пренатальной ультразвуковой диагностике грубых пороков центральной нервной системы, включая акранию/экзэнцефалию/анэнцефалию, гидроцефалию, голопрозэнцефалию, шизэнцефалию, порэнцефалию, иниэнцефалию, черепно-мозговые и спинномозговые грыжи (Воеводин С.М., 2004; Кусова С.О., 2004; Медведев М.В., 2005; Malinger G. et al., 2001; Pilu G. et al., 2005; Paladini D., Volpe P., 2007).

Однако многие методические вопросы скринингового применения двухмерной эхографии для идентификации других пороков и изменений головного мозга плода, включая агенезию мозолистого тела, мальформацию Денди – Уокера, лиссэнцефалию, септо-оптическую дисплазию, вентрикуломегалию, гипоплазию червя мозжечка, расширение большой цистерны головного мозга остаются спорными. В последние годы все большее развитие получает трехмерная эхография. Режимы объемной реконструкции позволяют приблизить ультразвуковой метод исследования по диагностической значимости к магнитно-резонансной томографии (Muresan D. et al., 2015; Goncalves L.F. et al., 2016). Публикуются данные о значительном упрощении исследования головного мозга плода с помощью объемной эхографии при проведении второго скринингового ультразвукового исследования (Tonni G. et al., 2014).

Степень разработанности темы

Нерешенными в настоящее время остаются вопросы и методика использования объемной эхографии при расширенной пренатальной нейросонографии плода. Кроме этого, не унифицированы нормативные показатели различных структур головного мозга плода, многие из которых были созданы в разных странах различными исследователями в прошлые годы без учета современных требований. Поэтому применяемые диагностические критерии для обнаружения ранних проявлений врожденных пороков головного мозга плода нередко сопровождаются большим процентом ложноотрицательных результатов и пренатальный диагноз устанавливается только в сроки жизнеспособности плода, когда прерывание беременности уже невозможно.

Современная стратегия проведения пренатального скринингового ультразвукового исследования в 19–21 неделю беременности, декларированная во многих европейских странах, основывается на комплексном учете наиболее информативных диагностических критериев врожденных пороков, включая структуры головного мозга, и соблюдении единых методических подходов к их оценке. Однако в отечественной пренатальной медицине фундаментальных исследований, посвященных этой теме, до настоящего времени проведено не было.

Цель исследования

Оптимизация и стандартизация ультразвукового исследования головного мозга плода во втором триместре беременности для повышения эффективности пренатальной диагностики врожденных пороков головного мозга.

Задачи исследования

1. Разработать нормативные процентильные показатели ширины полости прозрачной перегородки, глубины силвиевой борозды, ширины боковых желудочков, поперечного диаметра мозжечка, краниокаудального и переднезаднего размеров червя мозжечка, переднезаднего размера большой цистерны и длины мозолистого тела во втором триместре беременности.

2. Проанализировать воспроизводимость оценки ширины полости прозрачной перегородки, глубины сильвиевой борозды, ширины боковых желудочков, поперечного диаметра мозжечка, переднезаднего размера большой цистерны и длины мозолистого тела при ультразвуковом исследовании.
3. Оценить диагностическое значение глубины сильвиевой борозды в пренатальной ультразвуковой диагностике лиссэнцефалии во втором триместре беременности.
4. Провести сравнительный анализ разработанных номограмм ширины боковых желудочков головного мозга для ранней диагностики вентрикуломегалии в сравнении с ранее используемыми диагностическими критериями.
5. Определить диагностическое значение оценки полости прозрачной перегородки, ширины боковых желудочков головного мозга, расположения лобных рогов боковых желудочков и третьего желудочка в скрининговой идентификации агенезии мозолистого тела у плода.
6. Провести сравнительный анализ разработанных номограмм краниокаудального и переднезаднего размеров червя мозжечка, угла между стволом мозга и червем мозжечка в дифференциальной диагностике мальформации Денди – Уокера, гипоплазии червя мозжечка и персистирующего кармана Блейка.
7. Усовершенствовать и обосновать новый протокол скрининговой и расширенной нейросонографии плода во втором триместре беременности для обеспечения наиболее эффективной пренатальной ультразвуковой диагностики врожденных пороков головного мозга.

Научная новизна исследования

В работе впервые на достаточном клиническом материале с учетом всех современных требований разработаны уточненные критерии оценки и нормативные показатели основных структур головного мозга плода во втором триместре беременности, подлежащих скрининговой ультразвуковой оценке с измерением.

На основании полученных результатов разработан новый усовершенствованный протокол скрининговой и расширенной нейросонографии плода во втором триместре беременности.

Показана высокая диагностическая значимость определения размеров червя мозжечка, угла между стволом мозга и червем мозжечка для установления пренатального диагноза аномалий развития структур задней черепной ямки.

Проведен анализ диагностической значимости таких косвенных признаков полной и частичной агенезии мозолистого тела, как расширение и смещение III желудочка головного мозга, отсутствие изображения и увеличение ширины полости прозрачной перегородки, изменение формы задних рогов боковых желудочков. Впервые показана высокая информативность эхографической оценки размеров боковых желудочков мозга, формы передних рогов боковых желудочков, полости прозрачной перегородки для пренатальной ультразвуковой диагностики агенезии мозолистого тела у плода во втором триместре беременности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Реализован стандартизированный усовершенствованный подход к оценке структур головного мозга плода во втором триместре беременности, а также основных эхографических признаков, характерных для таких пороков развития головного мозга как лиссэнцефалия, мальформация Денди – Уокера, гипоплазия червя мозжечка, агенезия прозрачной перегородки, агенезия мозолистого тела. Это позволит повысить эффективность пренатальной диагностики врожденных пороков развития головного мозга у плода, ранее трудно диагностируемых при проведении скринингового ультразвукового исследования во втором триместре беременности. Разработаны новые единые нормативные процентильные значения основных структур головного мозга плода, подлежащих скрининговой оценке. На основании полученных результатов разработан новый усовершенствованный протокол скрининговой и протокол расширенной нейросонографии плода во втором триместре беременности.

Методология и методы исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами были обследованы 385 пациенток с неосложненным течением беременности при сквозном эхографическом наблюдении в сроки от 16 до 28 недель, которые составили контрольную группу. Основную группу составили 103 пациентки, у плодов которых пренатально в ходе ультразвукового исследования были обнаружены различные пороки и аномалии головного мозга. Всем беременным проведено комплексное обследование, включающее тщательный сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, общее клиническое обследование и ультразвуковое исследование. Измерения основных структур головного мозга проводили ретроспективно после забора объемов изображения головного мозга плода на ультразвуковом сканере. Анализ объемных реконструкций осуществлялся на персональном компьютере при использовании специальной программы 4D View (GE), которая позволяет оценивать параметры головного мозга плода аналогично измерениям, проводимым на ультразвуковом аппарате. За всеми пациентками осуществлялось динамическое наблюдение, были собраны данные об исходах беременностей, данные об исходах родов, особенностях течения неонатального периода.

Сравнение результатов проводилось методом вариационной статистики для малых выборок с учетом критерия Стьюдента для расчета 95% и 99% достоверности. По результатам измерений, полученных при ультразвуковом исследовании в контрольной группе, для каждого 7-дневного интервала были созданы базы данных от 16 до 28 недель беременности, по которым рассчитывались численные значения 5-го, 50-го и 95-го перцентиля. Полученные данные были оценены с помощью статистического метода определения их зависимости от гестационного возраста плода (независимая варианта) при регрессионном анализе с проверкой линейной, квадратичной и кубической моделей сглаживания.

Личный вклад автора

Автор лично осуществлял сбор материала, проводил ультразвуковые исследования, анализ объемных изображений и полученных результатов, разработку нормативных показателей основных структур головного мозга и анализ объемных изображений головного мозга плодов с пороками развития. Автором лично подготовлены основные публикации по выполненной работе, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. При проведении скрининговой нейросонографии плода во втором триместре беременности необходимо проводить измерение ширины полости прозрачной перегородки, ширины боковых желудочков мозга, поперечного диаметра мозжечка и переднезаднего размера большой цистерны мозга. В качестве нормативных показателей необходимо использовать единые процентильные нормативные значения в зависимости от срока беременности.
2. Оценку развития коры головного мозга плода с помощью измерения глубины сальвиевой борозды необходимо включить в протокол скрининговой нейросонографии плода во втором триместре беременности.
3. При подозрении на аномальное развитие структур задней черепной ямки необходимо проведение расширенной нейросонографии с оценкой краниокаудального и переднезаднего размеров червя мозжечка, а также угла между стволом мозга и червем мозжечка, для осуществления дифференциальной пренатальной диагностики мальформации Денди – Уокера, гипоплазии червя мозжечка и персистирующего кармана Блейка.
4. При наличии косвенных признаков агенезии мозолистого тела (отсутствие визуализации или расширение полости прозрачной перегородки, венрикуломегалия, изменение формы лобных и затылочных рогов боковых желудочков) необходимо проведение оценки мозолистого тела в средней сагиттальной плоскости сканирования для исключения его агенезии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным количеством обследованных пациенток: 385 пациенток с неосложненным течением беременности, а также 103 пациентки, у плодов которых пренатально в ходе ультразвукового исследования были обнаружены различные пороки и аномалии развития головного мозга. Обработка полученных данных осуществлялась современными методами математической статистики.

Апробация диссертации состоялась 12 апреля 2021 года на расширенном заседании кафедры ультразвуковой и пренатальной диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

Основные положения диссертации

Доложены и обсуждены на XII съезде Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии (Небуг, 2012), Международном семинаре по объемной эхографии в акушерстве и гинекологии (Москва, 2013), I семинаре Евразийской школы пренатальной диагностики (Алматы, 2014), XIII съезде Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии (Москва, 2014), XXIV Всемирном конгрессе по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии (Барселона, 2014), Южно – Уральском конгрессе врачей акушеров-гинекологов (Челябинск, 2014), Международном VISUS-курсе «Совершенствование ультразвуковой пренатальной диагностики с использованием объемной эхографии» (Волгоград, 2015), Международном обучающем семинаре по 3D/4D технологиям в акушерстве (Санкт-Петербург, 2015), обучающем семинаре «Современные аспекты эхокардиографии и нейросонографии плода» (Волгоград, 2016), XXVI Всемирном конгрессе по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии (Рим, 2016), научно-практической конференции «Избранные вопросы эхокардиографии и нейросонографии плода» (Екатеринбург, 2016), Всероссийском обучающем семинаре «Современные аспекты эхокардиографии и нейросонографии плода» (Новосибирск, 2017), Всероссийском обучающем семинаре «Современная стратегия скринингового обследования в 11–14 недель

беременности. Актуальные вопросы эхокардиографии и нейросонографии плода» (Небуг, Краснодарский край, 2017), I Научно-образовательном конгрессе «Национальные стандарты ультразвуковых скрининговых исследований в акушерстве и гинекологии» (Москва, 2018), II Научно-образовательном конгрессе «Национальные стандарты ультразвуковых скрининговых исследований в акушерстве и гинекологии» (Волгоград, 2019).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения ультразвуковой диагностики для женщин Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярский межрайонный родильный дом № 4» (г. Красноярск), отделения Медико-генетической консультации ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр №2» (г. Волгоград), отделения антенатальной охраны плода медико-генетической консультации ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции» (г. Астрахань), отделения ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики ГОБУЗ «МОКБ им. П.А. Баяндина» (г. Мурманск). Результаты работы используются в учебном процессе кафедры ультразвуковой и пренатальной диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликована 41 печатная работа. В том числе 20 публикаций в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 2 публикации – тезисы, 18 – научные статьи; 4 публикации в изданиях с индексом цитирования Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 271 странице машинописного текста, состоит из титульного листа, оглавления, введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы состоит из 49 отечественных и

250 иностранных источников. Иллюстративный материал представлен 4 диаграммами, 37 таблицами и 89 рисунками (включая эхограммы).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для разработки нормативных процентильных значений основных структур головного мозга плода были обследованы 385 пациенток с неосложненным течением беременности при сквозном эхографическом наблюдении в сроки от 16 до 28 недель, которые составили *контрольную группу*.

Срок беременности у всех пациенток устанавливался по первому дню последней менструации. Возраст беременных колебался от 19 до 42 лет и в среднем составил 28,2 года. У 98 (25,4%) пациенток возраст был более 35 лет. Первородящих женщин было 199 (51,6%), повторнородящих – 186 (48,4%). Всего родилось 385 нормальных детей: 200 (51,9%) мальчиков и 185 (48,1%) девочек. Масса тела новорожденных колебалась от 2820 г до 4350 г и составила в среднем 3430,5 г, рост – от 48 см до 57 см (средний рост – 52,6 см), что соответствует современным популяционным данным.

Основную группу составили 103 пациентки, у плодов которых пренатально в ходе ультразвукового исследования были обнаружены различные пороки и аномалии головного мозга (таблица 1). Возраст пациенток варьировал от 18 до 44 лет и в среднем составил 30,3 года. При этом у 32 (31,1%) женщин возраст составил 35 лет и более. Эта группа была проанализирована для решения основной задачи данного исследования – оценить эффективность новых отечественных номограмм размеров основных изучаемых структур головного мозга плода и диагностических критериев во втором триместре беременности.

Таким образом, не было установлено достоверных различий ($p < 0,05$) в возрасте обследованных пациенток основной и контрольной групп, что позволяет сделать заключение об отсутствии влияния возраста матери на частоту возникновения врожденных пороков головного мозга у плода.

Комплексное обследование, включающее тщательный сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, общее клиническое обследование и

ультразвуковое исследование, проводилось у всех беременных. За всеми пациентками осуществлялось динамическое наблюдение, были собраны данные об исходах беременностей, данные об исходах родов, особенностях течения неонатального периода.

Таблица 1. Спектр врожденных пороков и аномалий головного мозга, выявленных в основной группе.

Порок/аномалия головного мозга	n	%
Агенезия мозолистого тела	34	24,6
Мальформация Денди – Уокера	13	9,3
Гипоплазия червя мозжечка	12	8,6
Вентрикуломегалия	51	36,7
Лиссэнцефалия	11	7,9
Персистирующий карман Блейка	7	5,0
Агенезия прозрачной перегородки	3	2,2
Септо-оптическая дисплазия	2	1,3
Изолированное расширение большой цистерны головного мозга	3	2,2
Синусная венозная мальформация	3	2,2
Всего	139	100

Для исключения хромосомных аномалий в случаях обнаружения пороков головного мозга всем пациенткам предлагалось пренатальное кариотипирование, и при их выявлении, по желанию пациенток, беременности были прерваны по медицинским показаниям. В случаях прерывания беременности по медицинским показаниям и смерти детей после рождения осуществлялось патологоанатомическое исследование, проводилась верификация полученных пренатально данных с результатами патологоанатомических заключений. Пренатально установленные диагнозы были подтверждены.

Эхографические исследования проводились на ультразвуковых аппаратах Voluson E8, Voluson E6 (GE) с использованием как трансабдоминальных датчиков RAB 4–8 D, так и трансвагинальных датчиков RIC 6–12 D. Отличительной особенностью использования этих датчиков в данной работе являлось их применение как для сканирования в двухмерном режиме, так и для объемного сканирования.

При изучении ультразвуковой анатомии плода дополнительно было осуществлено измерение следующих структур головного мозга плода: ширины полости прозрачной перегородки, ширины боковых желудочков головного мозга, глубины сильвиевой борозды, поперечного диаметра мозжечка, переднезаднего размера большой цистерны, длины мозолистого тела, краниокаудального размера червя мозжечка, переднезаднего размера червя мозжечка и угла между стволом мозга и червем мозжечка. При измерении каждого изучаемого параметра строго придерживались современных стандартизированных нами правил. Для каждой из изучаемых структур головного мозга плода оценивали процент возможности получения оптимального изображения, а также воспроизводимость измерения.

Все расчеты, статистический анализ, редакция таблиц, диаграмм, графиков и иллюстраций проведены на персональном компьютере. Для обработки полученных данных использовались электронные таблицы программы Microsoft Excel с оценкой всех основных статистических показателей. Сравнение результатов проводилось методом вариационной статистики для малых выборок с учетом критерия Стьюдента для расчета 95% и 99% достоверности (соответственно, при $p < 0,05$ и $p < 0,01$). Также для оценки воспроизводимости результатов проведенных измерений статистический анализ проводился с помощью программы SPSS 23.0. Оценка согласованности результатов ультразвуковых измерений, выполненных двумя специалистами, проводилась с использованием метода статистического анализа Бленда – Альтмана, принцип которого заключается в вычислении средней величины разности для каждой пары измерений, характеризующей систематическое расхождение, и стандартного отклонения разности (95% пределов согласия), оценивающего степень разброса результатов ($1,96 \text{ SD}$). Средняя разность характеризует систематическое расхождение, а стандартное отклонение — степень разброса результатов. При этом чем меньше диапазон между этими двумя пределами, тем лучше согласие. Также был проведен корреляционный анализ различий с величиной показателя (коэффициент корреляции Пирсона).

По результатам измерений, полученных при ультразвуковом исследовании, для каждого 7-дневного интервала были созданы базы данных от 16 до 28 недель беременности. По этим данным рассчитывались МЕ (медиана – значение, занимающее срединное положение в ряду данных или значение 50-го перцентиля), а также численные значения 5-го и 95-го перцентиля, которые отражают индивидуальные колебания 95% нормальной популяции.

Полученные данные были оценены с помощью статистического метода определения их зависимости от гестационного возраста плода (независимая варианта) при регрессионном анализе с проверкой линейной, квадратичной и кубической моделей сглаживания.

Результаты исследования

В результате исследования установлено, что адекватная оценка основных структур головного мозга плода возможна с 18 недель беременности (таблица 2), что позволяет проводить измерения в скрининговом режиме.

Таблица 2. Возможность визуализации структур головного мозга в сроки от 18 до 28 недель беременности.

Структура головного мозга	Процент визуализации
Полость прозрачной перегородки	100%
Сильвиева борозда	100%
Боковые желудочки мозга	100%
Поперечный диаметр мозжечка	100%
Червь мозжечка	98%
Угол между стволом мозга и червем мозжечка	95,9%
Большая цистерна мозга	100%
Мозолистое тело	96,6%

При разработке нормативных показателей структур головного мозга была обнаружена прямо пропорциональная зависимость между численными значениями и сроком беременности: с увеличением срока беременности численные значения возрастают. Определено наличие квадратичной модели зависимости между численными значениями и сроком беременности для всех структур головного мозга, локализованных в задней черепной ямке, а также для

боковых желудочков. Для остальных оцениваемых структур головного мозга определена линейная модель зависимости (таблица 3).

Таблица 3. Модель зависимости показателя от срока беременности.

Показатель	Модель зависимости
Ширина полости прозрачной перегородки	линейная зависимость
Глубина силвиевой борозды	линейная зависимость
Ширина бокового желудочка	квадратичная зависимость
Поперечный диаметр мозжечка	квадратичная зависимость
Краниокаудальный, переднезадний размер червя мозжечка	квадратичная зависимость
Переднезадний размер большой цистерны	квадратичная зависимость
Длина мозолистого тела	линейная зависимость

В ходе проведенных исследований разработаны нормативные показатели ширины полости прозрачной перегородки в зависимости от срока беременности (таблица 4, рисунок 1).

Таблица 4. Нормативные значения ширины полости прозрачной перегородки головного мозга плода во втором триместре беременности.

Срок беременности, недели	Ширина полости прозрачной перегородки, мм		
	Процентиль		
	5-й	50-й	95-й
16 недель 0 дней – 16 недель 6 дней	1,8	2,8	3,8
17 недель 0 дней – 17 недель 6 дней	2,1	3,2	4,3
18 недель 0 дней – 18 недель 6 дней	2,4	3,6	4,8
19 недель 0 дней – 19 недель 6 дней	2,7	4,0	5,3
20 недель 0 дней – 20 недель 6 дней	2,9	4,3	5,7
21 неделя 0 дней – 21 неделя 6 дней	3,2	4,6	6,0
22 недели 0 дней – 22 недели 6 дней	3,5	4,9	6,4
23 недели 0 дней – 23 недели 6 дней	3,7	5,2	6,7
24 недели 0 дней – 24 недели 6 дней	3,9	5,5	7,1
25 недель 0 дней – 25 недель 6 дней	4,1	5,7	7,3
26 недель 0 дней – 26 недель 6 дней	4,3	5,9	7,5
27 недель 0 дней – 27 недель 6 дней	4,5	6,1	7,7

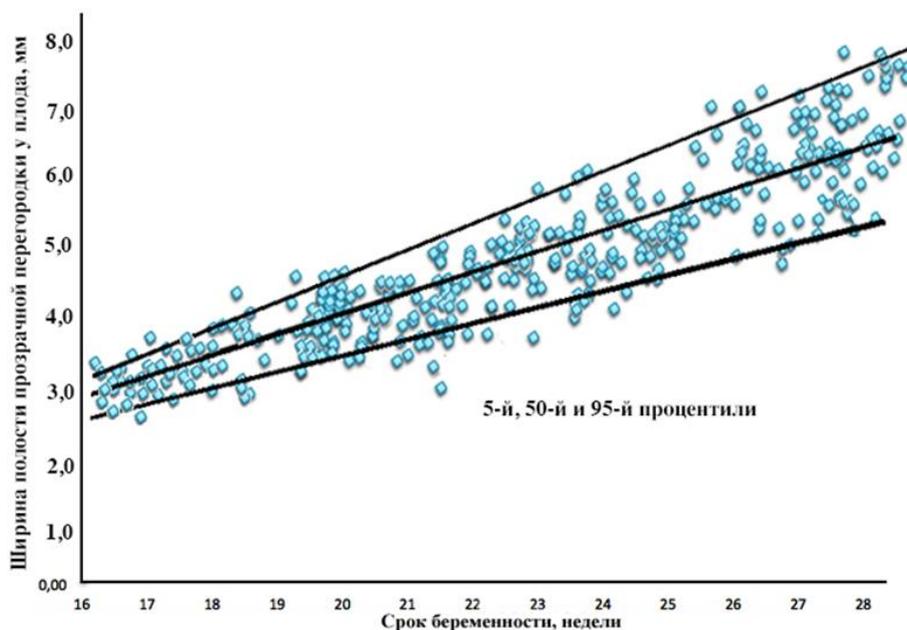


Рисунок 1. Процентильные (5-й, 50-й, 95-й) кривые нормативных значений ширины полости прозрачной перегородки плода в зависимости от срока во втором триместре беременности.

Вторым этапом при изучении полости прозрачной перегородки проведена разработка процентильных значений ширины полости прозрачной перегородки в зависимости от численных значений бипариетального размера головы плода. Для этого все измерения были подразделены на группы в зависимости от бипариетального размера с шагом в 5 мм. Установлено наличие прямо пропорциональной зависимости между этими показателями (таблица 5).

Таблица 5. Нормативные значения ширины полости прозрачной перегородки головного мозга плода во втором триместре беременности в зависимости от бипариетального размера головы.

Бипариетальный размер головы, мм	Ширина полости прозрачной перегородки, мм		
	Процентиль		
	5-й	50-й	95-й
30 – 35	1,8	2,7	3,8
36 – 40	2,3	3,1	3,9
41 – 45	2,7	3,6	4,8
46 – 50	3,1	4,1	5,5
51 – 55	3,8	5,4	6,6
56 – 60	3,9	5,5	6,8
61 – 65	4,5	6,2	7,6
66 – 70	5,2	6,4	7,8
71 – 75	5,4	6,6	7,8

Ультразвуковая диагностика аномалий полости прозрачной перегородки у плода проводилась в нашем исследовании по трем основным критериям:

- 1) отсутствие изображения полости прозрачной перегородки;
- 2) расширение полости прозрачной перегородки свыше 95-го перцентиля;
- 3) отсутствие изображения стенок полости прозрачной перегородки.

Подобное разделение выделено в связи с тем, что это удобно с практической точки зрения при проведении ультразвукового исследования у плода и характерно для групп с разными нозологическими формами пороков головного мозга.

Всего аномальное изображение полости прозрачной перегородки обнаружено у 28 плодов в сроки от 18 до 29 недель беременности. Отсутствие визуализации полости прозрачной перегородки диагностировано в 17 (60,7%) случаях, расширение полости прозрачной перегородки – 6 (21,4%) случаев, отсутствие изображения стенок полости прозрачной перегородки – 5 (17,9%) случаев.

Во всех 17 случаях отсутствия изображения полости прозрачной перегородки была диагностирована агенезия мозолистого тела: полная агенезия обнаружена у 13 (76,5%) плодов, частичная агенезия мозолистого тела – в 4 (23,5%) наблюдениях. Таким образом, проведенные нами исследования показали, что отсутствие изображения полости прозрачной перегородки у плода преимущественно обнаруживается при полной агенезии мозолистого тела.

В 6 случаях расширения полости прозрачной перегородки была диагностирована агенезия мозолистого тела. При этом доминировала частичная агенезия мозолистого тела – в 5 (83,3%) из 6 наблюдений. Срок обнаружения расширения полости прозрачной перегородки при агенезии мозолистого тела значительно отличался от группы плодов с отсутствием изображения полости прозрачной перегородки – 27,7 и 23,6 недели. По-видимому, это свидетельствует о том, что расширение полости прозрачной перегородки у плодов с преимущественно частичной агенезией мозолистого тела проявляется позднее – ближе к концу второго триместра беременности.

В 5 случаях обнаружено отсутствие изображения стенок полости прозрачной перегородки. У 2 из 5 плодов с отсутствием изображения стенок полости прозрачной перегородки была диагностирована септо-оптическая дисплазия. В одном наблюдении беременность была прервана по медицинским показаниям в 21–22 недели. В другом наблюдении при диагностике септо-оптической дисплазии в 23–24 недели пренатальный диагноз был подтвержден после родов.

Объективная оценка сильвиевой борозды оказалась возможной у всех плодов контрольной группы с 18 недель беременности, численные значения глубины сильвиевой борозды возрастают с увеличением срока беременности (рисунок 2). Разработанные в ходе исследования нормативы глубины сильвиевой борозды в зависимости от срока беременности позволяют проводить оценку этой структуры головного мозга в скрининговом режиме (таблица б).

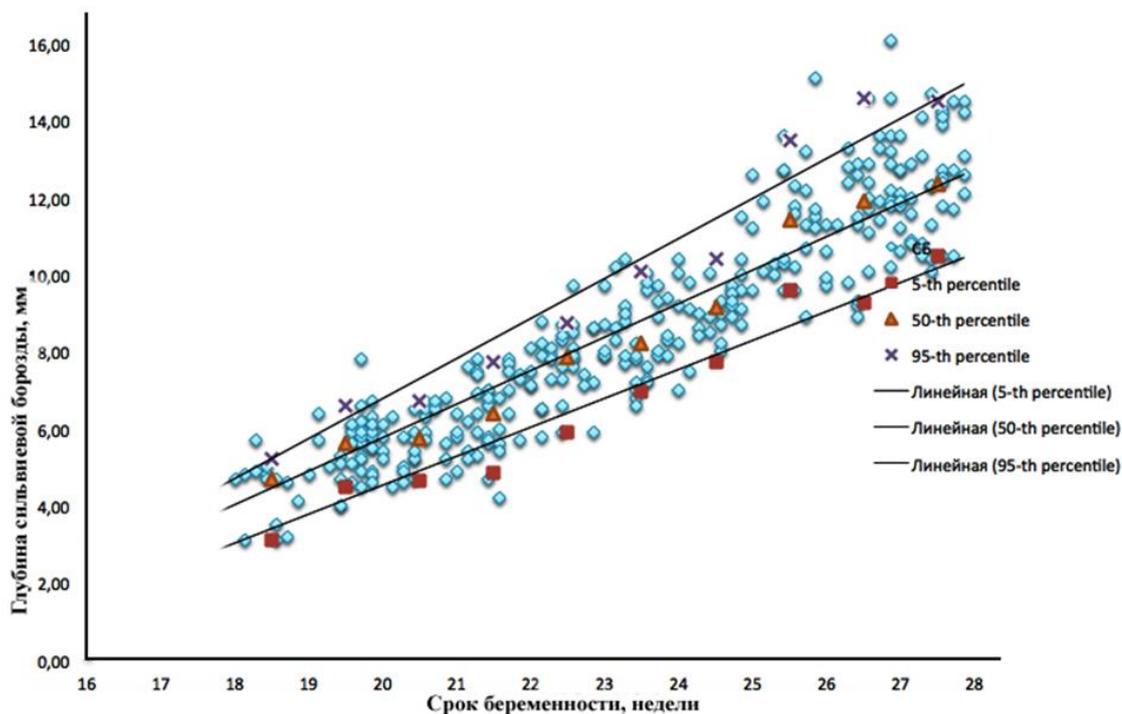


Рисунок 2. Процентильные (5-й, 50-й, 95-й) кривые нормативных значений глубины сильвиевой борозды плода в зависимости от срока во втором триместре беременности.

Таблица 6. Нормативные значения глубины сильвиевой борозды плода во втором триместре беременности.

Срок беременности, недели	Глубина сильвиевой борозды, мм		
	Процентиль		
	5-й	50-й	95-й
18 недель 0 дней – 18 недель 6 дней	3,46	4,46	5,46
19 недель 0 дней – 19 недель 6 дней	4,22	5,10	5,98
20 недель 0 дней – 20 недель 6 дней	4,84	5,85	6,86
21 неделя 0 дней – 21 неделя 6 дней	5,12	6,40	7,68
22 недели 0 дней – 22 недели 6 дней	6,05	7,38	8,71
23 недели 0 дней – 23 недели 6 дней	6,86	8,21	9,56
24 недели 0 дней – 24 недели 6 дней	7,77	9,15	10,53
25 недель 0 дней – 25 недель 6 дней	9,12	10,52	11,92
26 недель 0 дней – 26 недель 6 дней	10,48	11,94	13,40
27 недель 0 дней – 27 недель 6 дней	10,87	12,35	13,83

Диагностическим критерием уменьшения глубины сильвиевой борозды в нашем исследовании принимались ее численные значения менее 5-го перцентиля нормативных показателей. Также учитывалось соответствие формы сильвиевой борозды сроку беременности. Уменьшение глубины сильвиевой борозды, а также несоответствие ее формы сроку беременности характерно для лиссэнцефалии. В ходе проведенного исследования были проанализированы результаты эхографии 11 плодов с диагностированной лиссэнцефалией. Средний срок установления диагноза составил 22,2 недели беременности, при этом колебания составили от 19 до 26 недель беременности. Глубина сильвиевой борозды в сравнении с нормативными значениями не превышала 4–5 мм (рисунок 3). Кроме уменьшения глубины сильвиевой борозды, отмечалось несоответствие ее формы гестационному сроку.

Сочетание лиссэнцефалии с другими пороками головного мозга выявлено у 8 плодов (72,7%). У 5 плодов (45,5%) лиссэнцефалия сочеталась с вентрикуломегалией. Чаще регистрировались следующие пороки: агенезия мозолистого тела, гипоплазия полушарий и червя мозжечка.

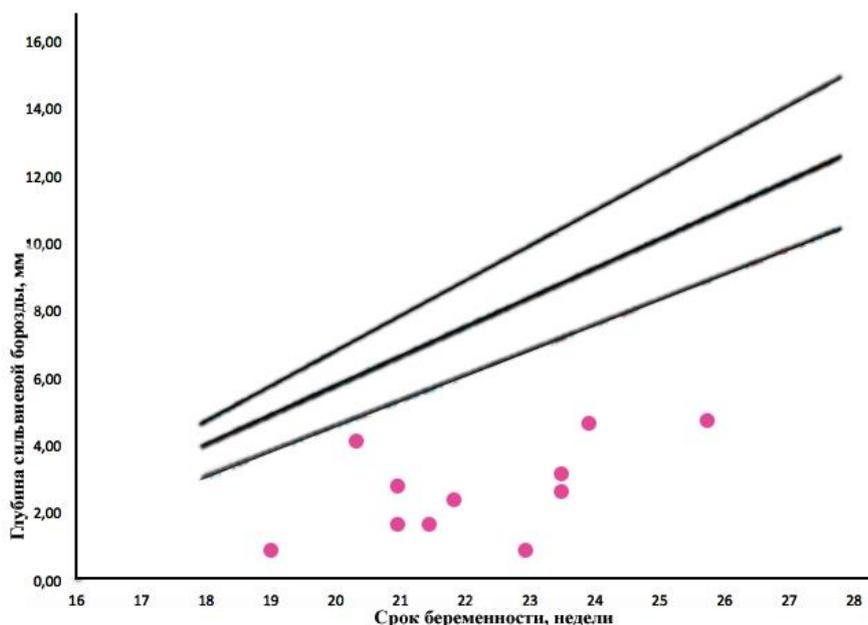


Рисунок 3. Процентильные (5-й, 50-й, 95-й) кривые нормативных значений глубины сильвиевой борозды плода во втором триместре беременности и ее численные значения у плодов с лиссэнцефалией.

В результате проведенных исследований разработаны нормативные показатели ширины боковых желудочков мозга в зависимости от срока беременности (таблица 7). Следует отметить, что с увеличением срока беременности обнаружено постепенное возрастание индивидуальных колебаний нормативных значений. Так, если в 16 недель 0 дней – 16 недель 6 дней беременности индивидуальные колебания ширины боковых желудочков составили $\pm 1,3$ мм, то в 27 недель 0 дней – 27 недель 6 дней беременности они возросли до $\pm 1,5$ мм. При этом численные значения 95 процентиля нормативных показателей не превысили 8,8 мм даже к концу второго триместра беременности.

Диагностическим критерием вентрикуломегалии в нашем исследовании считали увеличение ширины боковых желудочков более 95-го процентиля нормативных значений. Кроме ширины боковых желудочков при наличии у плодов пороков развития головного мозга оценивалась их форма, а также симметричность расширения.

Вентрикуломегалия была обнаружена у 51 плода. Изолированное расширение боковых желудочков было выявлено у 18 (35,3%) из 51 плода. В подавляющем большинстве случаев (49/51, 96,1%) боковые желудочки были

расширены симметрично. В двух (11,1%) случаях изолированной симметричной вентрикуломегалии после рождения детей был диагностирован синдром Дауна, что позволяет считать изолированную вентрикуломегалию эхографическим маркером хромосомных аномалий и рекомендовать пациенткам проведение пренатального кариотипирования.

Таблица 7. Нормативные значения ширины боковых желудочков головного мозга плода во втором триместре беременности.

Срок беременности, недели	Ширина бокового желудочка, мм		
	Процентиль		
	5-й	50-й	95-й
16 недель 0 дней – 16 недель 6 дней	4,7	6,0	7,3
17 недель 0 дней – 17 недель 6 дней	4,8	6,1	7,4
18 недель 0 дней – 18 недель 6 дней	4,9	6,2	7,5
19 недель 0 дней – 19 недель 6 дней	5,0	6,3	7,6
20 недель 0 дней – 20 недель 6 дней	5,1	6,4	7,7
21 неделя 0 дней – 21 неделя 6 дней	5,1	6,5	7,9
22 недели 0 дней – 22 недели 6 дней	5,2	6,6	8,0
23 недели 0 дней – 23 недели 6 дней	5,3	6,8	8,3
24 недели 0 дней – 24 недели 6 дней	5,4	6,9	8,4
25 недель 0 дней – 25 недель 6 дней	5,5	7,0	8,5
26 недель 0 дней – 26 недель 6 дней	5,6	7,2	8,7
27 недель 0 дней – 27 недель 6 дней	5,7	7,3	8,8

Сроки первичного установления изолированной вентрикуломегалии колебались от 19 до 26 недель и в среднем составили 21,5 недели. При динамическом наблюдении только у 2 (11,1%) из 18 плодов, включая один случай с синдромом Дауна, было зарегистрировано выраженное прогрессирование степени тяжести вентрикуломегалии, у 2 (11,1%) плодов была отмечена нормализация ширины боковых желудочков, у остальных 14 (77,8%) плодов, включая второй случай с синдромом Дауна, дальнейшее увеличение ширины боковых желудочков с увеличением срока беременности не превышало 2–2,5 мм.

Проведенные исследования показали, что из 18 случаев изолированной вентрикуломегалии ширина боковых желудочков головного мозга плода при первом обследовании превышала 10 мм только у 12 (66,7%) плодов. Представленные данные убедительно демонстрируют, что использование ранее

предложенного критерия вентрикуломегалии в 10 мм является менее информативным в сравнении с разработанными нормативными процентильными показателями с учетом срока беременности.

В 33 (64,6%) из 51 случая вентрикуломегалия сочеталась с другими пороками развития головного мозга. Наиболее часто выявлялась агенезия мозолистого тела. Из 34 плодов с агенезией мозолистого тела вентрикуломегалия была обнаружена у 25 (73,5%) плодов. При полной и частичной агенезии мозолистого тела частота вентрикуломегалии у плода достоверно не различалась – у 11 (78,5%) из 14 плодов с полной агенезией и у 14 (70%) из 20 плодов с частичной агенезией мозолистого тела.

Также вентрикуломегалия обнаружена у 4 (30,8%) из 13 плодов с мальформацией Денди – Уокера и у 4 (33,3%) из 12 плодов с гипоплазией червя мозжечка.

В ходе проведенной работы разработаны нормативные показатели поперечного диаметра мозжечка в зависимости от срока беременности. Установлено постепенное возрастание численных значений поперечного диаметра мозжечка (таблица 8).

Таблица 8. Нормативные значения поперечного диаметра мозжечка плода во втором триместре беременности.

Срок беременности, недели	Поперечный диаметр мозжечка, мм		
	Процентиль		
	5-й	50-й	95-й
16 недель 0 дней – 16 недель 6 дней	14	16	18
17 недель 0 дней – 17 недель 6 дней	15	17	19
18 недель 0 дней – 18 недель 6 дней	16	18	20
19 недель 0 дней – 19 недель 6 дней	17	19	21
20 недель 0 дней – 20 недель 6 дней	18	20	22
21 неделя 0 дней – 21 неделя 6 дней	19	21	23
22 недели 0 дней – 22 недели 6 дней	20	23	26
23 недели 0 дней – 23 недели 6 дней	21	24	27
24 недели 0 дней – 24 недели 6 дней	23	26	29
25 недель 0 дней – 25 недель 6 дней	25	28	31
26 недель 0 дней – 26 недель 6 дней	27	30	33
27 недель 0 дней – 27 недель 6 дней	29	32	35

Для оценки наличия или отсутствия коммуникации между четвертым желудочком и большой цистерной мозга у плода (открытый червь мозжечка) были отобраны результаты обследования 177 беременных в сроки от 16 до 22 недель, беременности которых закончились рождением здоровых детей. В сроке 16–17 недель беременности открытый червь мозжечка был выявлен у 96,8% плодов, в 17–18 недель у 63,6% плодов, в 18–19 недель у 25% плодов, в 19–20 недель у 19,5% плодов. После 20 недель беременности открытый червь мозжечка не был выявлен ни у одного плода. Эту особенность развития червя мозжечка крайне важно учитывать для исключения ложноположительных результатов диагностики аномального развития структур задней черепной ямки до 20 недель беременности.

В ходе проведенных исследований установлено, что объективная оценка размеров червя мозжечка оказалась возможной у плодов только с 18 недель беременности (рисунок 4). Это связано с особенностями развития червя в пренатальном периоде: до 18 недель беременности у большинства плодов визуализируется открытый червь мозжечка. В связи с этим изучение червя мозжечка было осуществлено у 331 (85,9%) из 385 плодов. В ходе исследования определение размеров червя мозжечка было достигнуто в 98% успешно забранных объемов головного мозга плода (таблица 9, 10).



Рисунок 4. Беременность 18 недель 3 дня: измерение краниокаудального и переднезаднего размеров червя мозжечка. Режим VCI Omni View.

Таблица 9. Нормативные значения краниокаудального размера червя мозжечка плода во втором триместре беременности.

Срок беременности, недели	Краниокаудальный размер червя мозжечка, мм		
	Процентиль		
	5-й	50-й	95-й
18 недель 0 дней – 18 недель 6 дней	7,9	10,6	13,1
19 недель 0 дней – 19 недель 6 дней	8,7	11,3	13,9
20 недель 0 дней – 20 недель 6 дней	9,3	12,0	14,7
21 неделя 0 дней – 21 неделя 6 дней	10,0	12,8	15,6
22 недели 0 дней – 22 недели 6 дней	10,7	13,6	16,5
23 недели 0 дней – 23 недели 6 дней	11,6	14,6	17,6
24 недели 0 дней – 24 недели 6 дней	12,7	15,8	18,9
25 недель 0 дней – 25 недель 6 дней	13,9	17,0	20,1
26 недель 0 дней – 26 недель 6 дней	15,1	18,2	21,3
27 недель 0 дней – 27 недель 6 дней	16,3	19,4	22,5

Таблица 10. Нормативные значения переднезаднего размера червя мозжечка плода во втором триместре беременности.

Срок беременности, недели	Переднезадний размер червя мозжечка, мм		
	Процентиль		
	5-й	50-й	95-й
18 недель 0 дней – 18 недель 6 дней	7,6	8,6	9,6
19 недель 0 дней – 19 недель 6 дней	8,1	9,2	10,3
20 недель 0 дней – 20 недель 6 дней	8,6	9,8	11,0
21 неделя 0 дней – 21 неделя 6 дней	9,3	10,5	11,8
22 недели 0 дней – 22 недели 6 дней	9,8	11,2	12,6
23 недели 0 дней – 23 недели 6 дней	10,5	12,0	13,5
24 недели 0 дней – 24 недели 6 дней	11,2	12,8	14,4
25 недель 0 дней – 25 недель 6 дней	11,9	13,6	15,3
26 недель 0 дней – 26 недель 6 дней	12,6	14,4	16,2
27 недель 0 дней – 27 недель 6 дней	13,3	15,2	17,1

Определено наличие прямо пропорциональной квадратичной зависимости между размерами червя мозжечка плода и сроком беременности (рисунок 5).

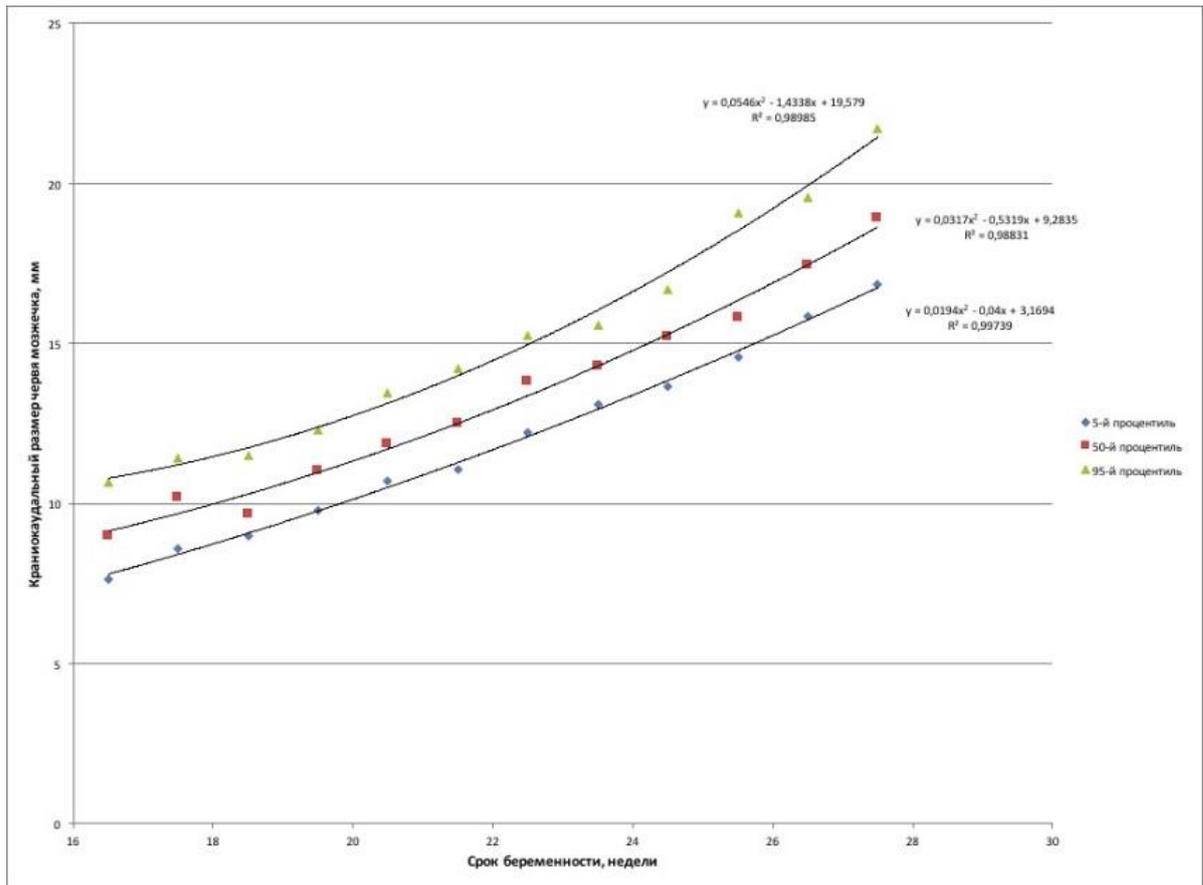


Рисунок 5. Процентильные (5-й, 50-й, 95-й) кривые нормативных значений краниокаудального размера червя мозжечка плода в зависимости от срока во втором триместре беременности.

Для оценки угла между стволом мозга и червем мозжечка плода были использованы результаты обследования 292 беременных в сроки от 18 до 27 недель. Под углом между стволом мозга и червем мозжечка понимали угол между внутренним контуром червя мозжечка и внутренним контуром ствола мозга (рисунок 6). Достаточное по качеству изображение для измерения угла между стволом мозга и червем мозжечка удалось получить в 280 (95,9%) из 292 наблюдений.

Проведенный анализ показал, что численные значения угла между стволом мозга и червем мозжечка в сроки от 18 до 27 недель беременности в среднем составили $8,22^\circ \pm 2,89^\circ$ ($M \pm \delta$). При этом численные значения угла варьировали в наших исследованиях от $3,7^\circ$ до $18,2^\circ$.



Рисунок 6. Средняя сагиттальная плоскость сканирования, полученная с помощью объемной эхографии: измерение угла между стволом мозга и червем мозжечка, толщина среза 2 мм.

В ходе исследования были проанализированы результаты нейросонографии 32 плодов с аномалиями развития задней черепной ямки, обнаруженными в сроки от 18 до 28 нед беременности. Среди аномалий развития задней черепной ямки в 7 случаях был диагностирован персистирующий карман Блейка, в 12 – гипоплазия червя мозжечка, в 13 – мальформация Денди – Уокера.

При персистирующем кармане Блейка в средней сагиттальной плоскости сканирования у всех плодов наблюдались нормальные размеры краниокаудального и переднезаднего размеров червя мозжечка. Размеры угла между стволом мозга и червем мозжечка колебались от $10,9^\circ$ до 28° .

При гипоплазии червя мозжечка увеличение глубины большой цистерны выявлено у 8 плодов (67%), у 4 плодов (33%) численные значения глубины большой цистерны не превышали численные значения 95-го перцентиля. Исходя из этого можно сделать вывод о том, что при гипоплазии червя мозжечка глубина большой цистерны может иметь как нормальные размеры, так и увеличенные. У 4 из 12 плодов был уменьшен только один из размеров червя – переднезадний, у 8 плодов отмечено уменьшение краниокаудального и переднезаднего размеров

червя мозжечка. Численные значения угла между стволом мозга и червем мозжечка колебались от 14,9° до 40°.

При мальформации Денди – Уокера увеличение глубины большой цистерны обнаружено во всех случаях. У 3 плодов была выявлена полная агенезия червя мозжечка и в 10 случаях – частичная агенезия червя. Размеры угла между стволом мозга и червем мозжечка колебались от 47,4° до 116°.

Во всех случаях обнаружения изменений в области задней черепной ямки также проводился дифференциальный диагноз с синусной венозной мальформацией. В ходе проведения данной работы синусная венозная мальформация была обнаружена в 3 случаях. При ультразвуковом исследовании структур головного мозга в области задней черепной ямки определялось объемное полостное гипоэхогенное образование треугольной формы.

В результате проведенного исследования разработаны нормативные показатели переднезаднего размера большой цистерны головного мозга в зависимости от срока беременности, определено возрастание численных значений переднезаднего размера большой цистерны (таблица 11).

Таблица 11. Нормативные значения глубины большой цистерны у плода во втором триместре беременности.

Срок беременности, недели	Глубина большой цистерны, мм		
	Процентиль		
	5-й	50-й	95-й
16 недель 0 дней – 16 недель 6 дней	2,1	2,8	4,3
17 недель 0 дней – 17 недель 6 дней	2,8	3,6	4,3
18 недель 0 дней – 18 недель 6 дней	2,8	4,4	6,0
19 недель 0 дней – 19 недель 6 дней	3,0	4,6	6,2
20 недель 0 дней – 20 недель 6 дней	3,2	4,8	6,4
21 неделя 0 дней – 21 неделя 6 дней	3,4	5,1	6,8
22 недели 0 дней – 22 недели 6 дней	3,6	5,4	7,2
23 недели 0 дней – 23 недели 6 дней	3,9	5,7	7,5
24 недели 0 дней – 24 недели 6 дней	4,1	6,0	7,9
25 недель 0 дней – 25 недель 6 дней	4,2	6,2	8,2
26 недель 0 дней – 26 недель 6 дней	4,4	6,4	8,4
27 недель 0 дней – 27 недель 6 дней	4,6	6,6	8,6

Критерием увеличения большой цистерны считали превышение численных значений 95-го перцентиля нормативных показателей. В наших исследованиях мегацистерна была выявлена у 3 плодов в сроки 24, 25 и 27 недель беременности. Следует отметить, что ни в одном из консультативных случаев аномалий головного мозга плода нами не было зарегистрировано случаев расширения большой цистерны головного мозга ранее 24 недель беременности. В 2 наблюдениях увеличение переднезаднего размера большой цистерны было изолированным, после рождения детей отклонений в развитии не обнаружено. В третьем случае дополнительно была выявлена двухсторонняя вентрикуломегалия, также правая абберрантная подключичная артерия, а после рождения диагностирован синдром Дауна.

Таким образом, обнаружение увеличения размеров большой цистерны является показанием к проведению расширенной нейросонографии плода для исключения пороков развития структур задней черепной ямки, а также к поиску других ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий, при обнаружении которых следует рекомендовать проведение пренатального кариотипирования.

В ходе проведенных исследований было установлено, что объективная оценка длины мозолистого тела возможна с 18 недель беременности. В сроки от 18 до 28 недель беременности измерение длины мозолистого тела оказалось возможным у 96,6% плодов. Все случаи, в которых не удалось осуществить удовлетворительную визуализацию мозолистого тела для его измерения, приходились на сроки от 18 до 20 недель беременности.

Анализ полученных результатов показал наличие прямо пропорциональной линейной зависимости между длиной мозолистого тела и сроком беременности (рисунок 7). Разработаны нормативные показатели длины мозолистого тела в зависимости от срока беременности (таблица 12).

Мозолистое тело

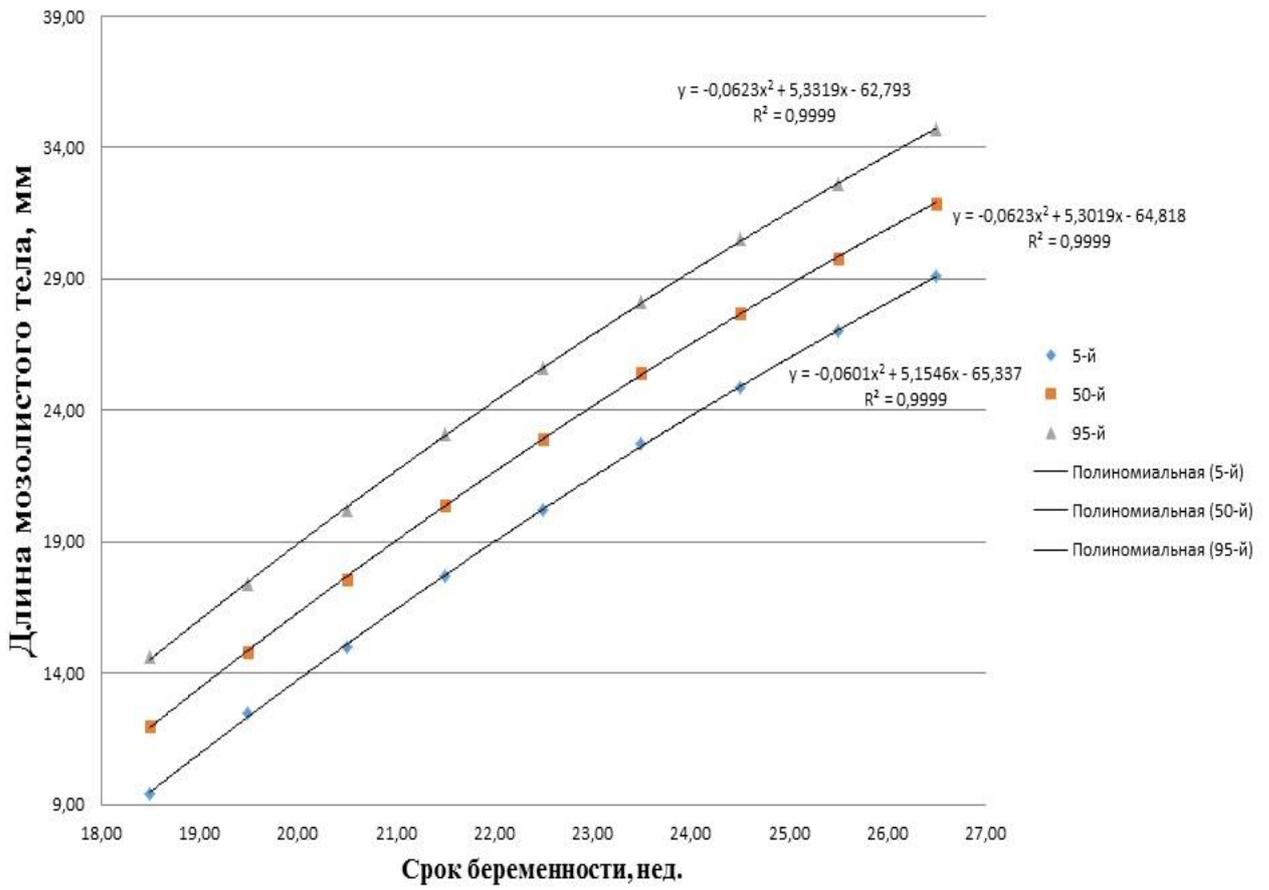


Рисунок 7. Процентильные (5-й, 50-й, 95-й) кривые нормативных значений длины мозолистого тела плода в зависимости от срока во втором триместре беременности.

Таблица 12. Нормативные значения длины мозолистого тела плода во втором триместре беременности.

Срок беременности, недели	Длина мозолистого тела, мм		
	Процентиль		
	5-й	50-й	95-й
18 недель 0 дней – 18 недель 6 дней	9,4	12,0	14,6
19 недель 0 дней – 19 недель 6 дней	12,5	14,8	17,4
20 недель 0 дней – 20 недель 6 дней	15,0	17,6	20,2
21 неделя 0 дней – 21 неделя 6 дней	17,7	20,4	23,1
22 недели 0 дней – 22 недели 6 дней	20,2	22,9	25,6
23 недели 0 дней – 23 недели 6 дней	22,7	25,4	28,1
24 недели 0 дней – 24 недели 6 дней	24,9	27,7	30,5
25 недель 0 дней – 25 недель 6 дней	27,0	29,8	32,6
26 недель 0 дней – 26 недель 6 дней	29,1	31,9	34,7
27 недель 0 дней – 27 недель 6 дней	31,3	34,0	36,8

Для оценки воспроизводимости проводимых измерений использовали изображения головного мозга 34 плодов в 18–21 неделю беременности, полученные при использовании объемной эхографии при обследовании пациенток, у которых беременность завершилась срочными родами и рождением нормальных здоровых детей. Измерения проводились двумя опытными специалистами. В результате исследования определена высокая внутриисследовательская и межисследовательская воспроизводимость результатов.

Расхождение между двумя измерениями у одного плода каждым из двух специалистов варьировало в небольших пределах: при измерении ширины полости прозрачной перегородки – от 0 до 0,17 мм, при измерении ширины бокового желудочка – от 0 до 0,2 мм, при измерении глубины силвиевой борозды – от 0 до 0,21 мм, при измерении поперечного диаметра мозжечка – от 0 до 0,2 мм, при измерении переднезаднего размера большой цистерны – от 0 до 0,19 мм, при измерении длины мозолистого тела у одного плода – от 0 до 0,27 мм. Для всех изучаемых структур головного мозга при оценке внутриисследовательской воспроизводимости путем расчета t-критерия Стьюдента определен высокий уровень достоверности ($p < 0,05$).

Расхождения между двумя измерениями одной структуры у одного плода двумя специалистами также варьировали в небольших пределах: при измерении ширины полости прозрачной перегородки – от 0 до 0,2 мм, при измерении ширины бокового желудочка – от 0,1 мм до 0,3 мм, при измерении глубины силвиевой борозды – от 0,1 мм до 0,22 мм, при измерении поперечного диаметра мозжечка – от 0,1 мм до 0,2 мм, при измерении переднезаднего размера большой цистерны – от 0,1 мм до 0,22 мм, при измерении длины мозолистого тела – от 0,12 мм до 0,34 мм.

При оценке межисследовательской воспроизводимости методом статистического анализа Бленда – Альтмана получено достоверное значение средней разности при проведении измерений изучаемых структур, что свидетельствует об отсутствии систематического расхождения численных

значений и о хорошей сопоставимости результатов (рисунок 8). Коэффициент корреляции для исследуемых параметров демонстрирует, что различия между измерениями двух специалистов были статистически незначимые (таблица 13).

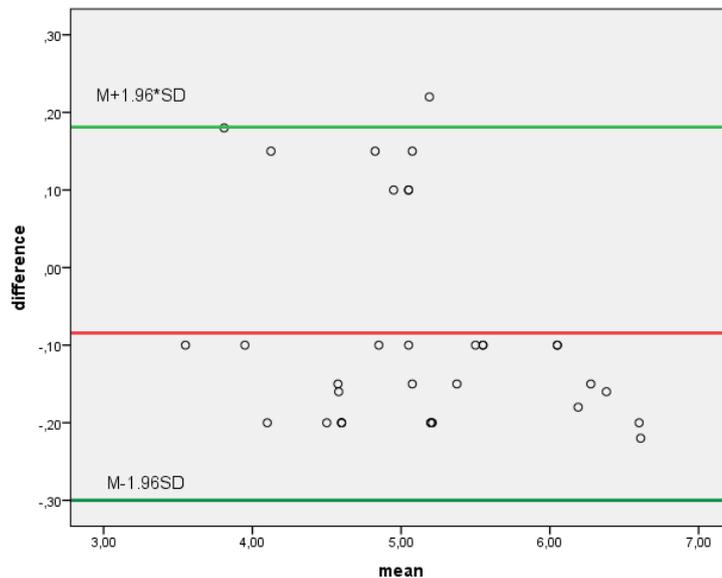


Рисунок 8. Результаты измерений глубины сильвиевой борозды у плодов во втором триместре беременности разными специалистами.

Таблица 13. Результаты оценки воспроизводимости измерений структур головного мозга двумя специалистами во втором триместре беременности.

Параметр	M	SD	M+1,96*SD M-1,96*SD	p	r
Большая цистерна	-0,0688	0,12239	0,1710844 -0,3086844	-0,038	0,831
Поперечный диаметр мозжечка	-0,1332	0,05809	-0,0193436 -0,2470564	-0,210	0,233
Полость прозрачной перегородки	-0,0868	0,15119	0,2095324 -0,3831324	-0,275	0,116
Ширина бокового желудочка	-0,0735	0,18959	0,2980964 -0,4450964	0,254	0,147
Длина мозолистого тела	-0,1941	0,24548	0,2870408 -0,6752408	-0,073	0,682
Глубина сильвиевой борозды	-0,0844	0,13574	0,1816504 -0,3504504	-0,266	0,128

Условные обозначения: M – средняя разность, SD – среднее квадратичное отклонение, r – коэффициент корреляции, p – статистическая значимость различий.

В ходе исследования было проанализировано 34 случая агенезии мозолистого тела, из них в 20 случаях наблюдалась частичная агенезия мозолистого тела, когда мозолистое тело визуализировалось, но его длина была менее 5-го перцентиля нормативных значений; в 14 случаях была выявлена полная агенезия мозолистого тела. Окончательный диагноз агенезии мозолистого тела устанавливался при оценке среднего сагиттального среза головного мозга плода, полученного с помощью объемной эхографии.

Срок обнаружения пренатального диагноза агенезии мозолистого тела варьировал в наших исследованиях от 18 до 28 недель и в среднем составил 23,6 недели беременности. При этом в случаях полной агенезии мозолистого тела средний срок диагностики был меньше и составил 23,2 недели, а при частичной агенезии мозолистого тела – 25,5 недель беременности.

Был проведен анализ объемных изображений головного мозга плодов с целью обнаружения и оценки косвенных признаков, позволяющих заподозрить агенезию мозолистого тела.

Аномальное изображение полости прозрачной перегородки обнаружено у 23 (67,7%) из 34 плодов. При полной агенезии мозолистого тела у всех 14 (100%) плодов полость прозрачной перегородки была аномальной, что преимущественно заключалось в отсутствии ее изображения, только в одном случае отмечено значительное расширение полости прозрачной перегородки. При частичной агенезии мозолистого тела аномальное изображение полости прозрачной перегородки зарегистрировано только в половине случаев – у 9 (45%) из 20 плодов: у 4 из них полость прозрачной перегородки не визуализировалась, а у 5 плодов зарегистрировано ее расширение и аномальная форма.

Параллельный ход лобных рогов боковых желудочков зарегистрирован более чем в половине наших наблюдений – 55,8% (19/34): при полной форме агенезии в 71,4% (10/14) случаев, при частичной агенезии – у 9 (45%) из 20 плодов.

Смещение и расширение III желудочка обнаружено только у 5 (14,7%) из 34 плодов, только у плодов с полной агенезией мозолистого тела в 5 (35,7%) из 14

случаев. Таким образом, смещение и расширение III желудочка не является эффективным признаком в обеспечении пренатальной диагностики агенезии мозолистого тела.

Признак трех линий, обусловленный отсутствием визуализации полости прозрачной перегородки и увеличением расстояния между полушариями, обнаружен нами только в случаях полной агенезии мозолистого тела при отсутствии смещения и расширения III желудочка, то есть у 9 (26,5%) из 34 плодов.

Наиболее частым из косвенных признаков агенезии мозолистого тела была зарегистрирована вендрикуломегалия: у 25 (73,5%) из 34 плодов, в том числе в 11 (78,5%) из 14 случаев полной агенезии мозолистого тела и у 14 (70%) из 20 плодов с частичной агенезией мозолистого тела.

Следует особо подчеркнуть, что в наших исследованиях было установлено обязательное наличие косвенных признаков агенезии мозолистого тела у всех плодов вне зависимости от формы этого порока. Хотя частота регистрации косвенных признаков при полной агенезии мозолистого тела отличалась от частоты регистрации признаков при частичной агенезии. По полученным нами результатам, при полной агенезии мозолистого тела высокой частотой регистрации обладают такие признаки, как аномальное изображение полости прозрачной перегородки (100%), вендрикуломегалия (78,5%), параллельный ход лобных рогов боковых желудочков (71,4%), каплевидная форма боковых желудочков (71,4%), признак трех линий (64,3%). Таким образом, с наибольшей частотой при полной агенезии мозолистого тела регистрируется признак аномального изображения полости прозрачной перегородки. Считавшийся ранее классический признак увеличения и смещения III желудочка обладает достаточно низкой частотой регистрации – 35,7% (диаграмма 1).

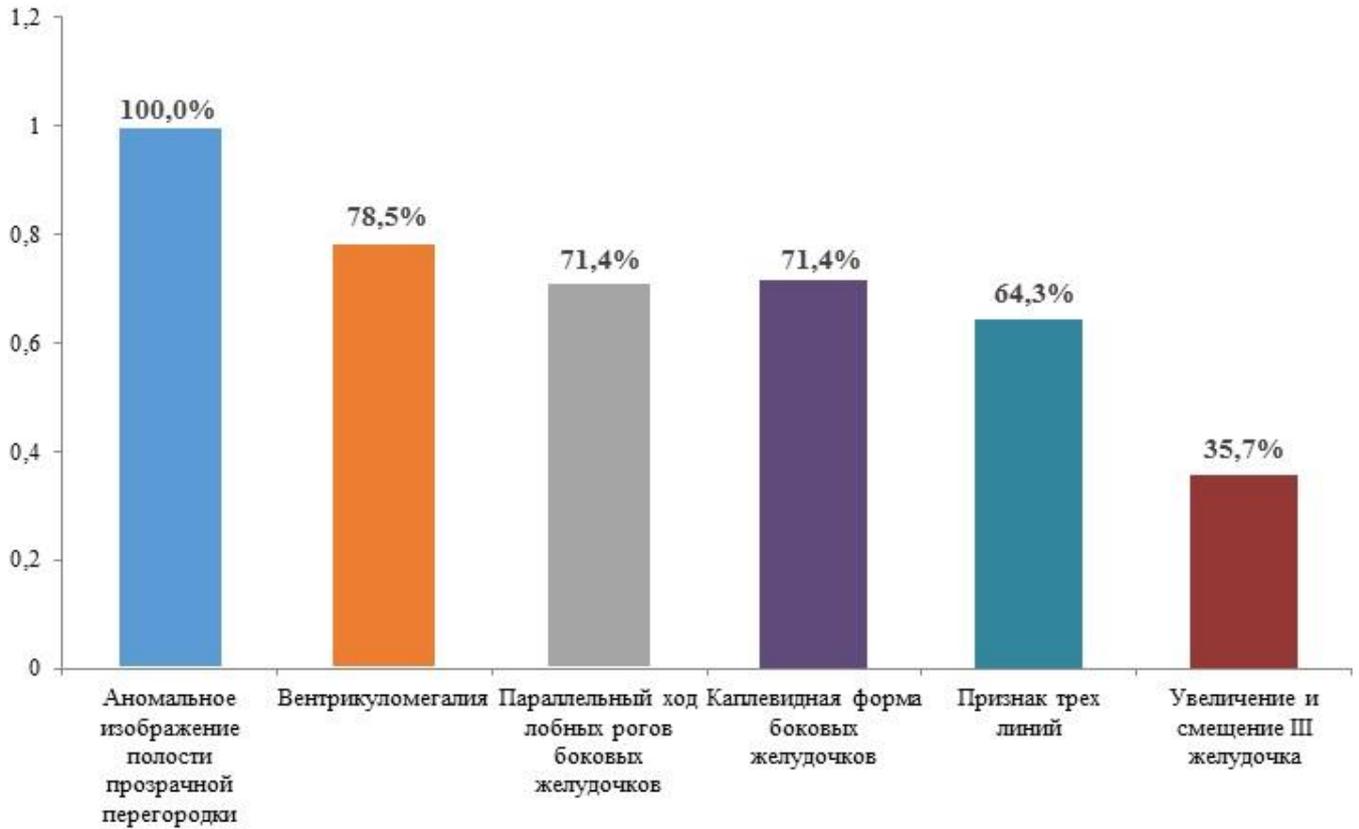


Диаграмма 1. Частота регистрации признаков полной агенезии мозолистого тела.

Диагностика частичной агенезии мозолистого тела обычно вызывает больше трудностей, что связано с меньшим количеством косвенных признаков, характерных для этой аномалии, а также с меньшей частотой встречаемости косвенных признаков при проведении ультразвукового исследования головного мозга плода: вентрикуломегалия в нашем исследовании обнаружена у 70,0% плодов, аномальное изображение полости прозрачной перегородки – у 45%, параллельный ход лобных рогов боковых желудочков – у 45%, каплевидная форма боковых желудочков зарегистрирована у 20% плодов (диаграмма 2).

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что ультразвуковая картина при полной агенезии мозолистого тела может существенно отличаться от изображения головного мозга плода при частичной агенезии мозолистого тела.

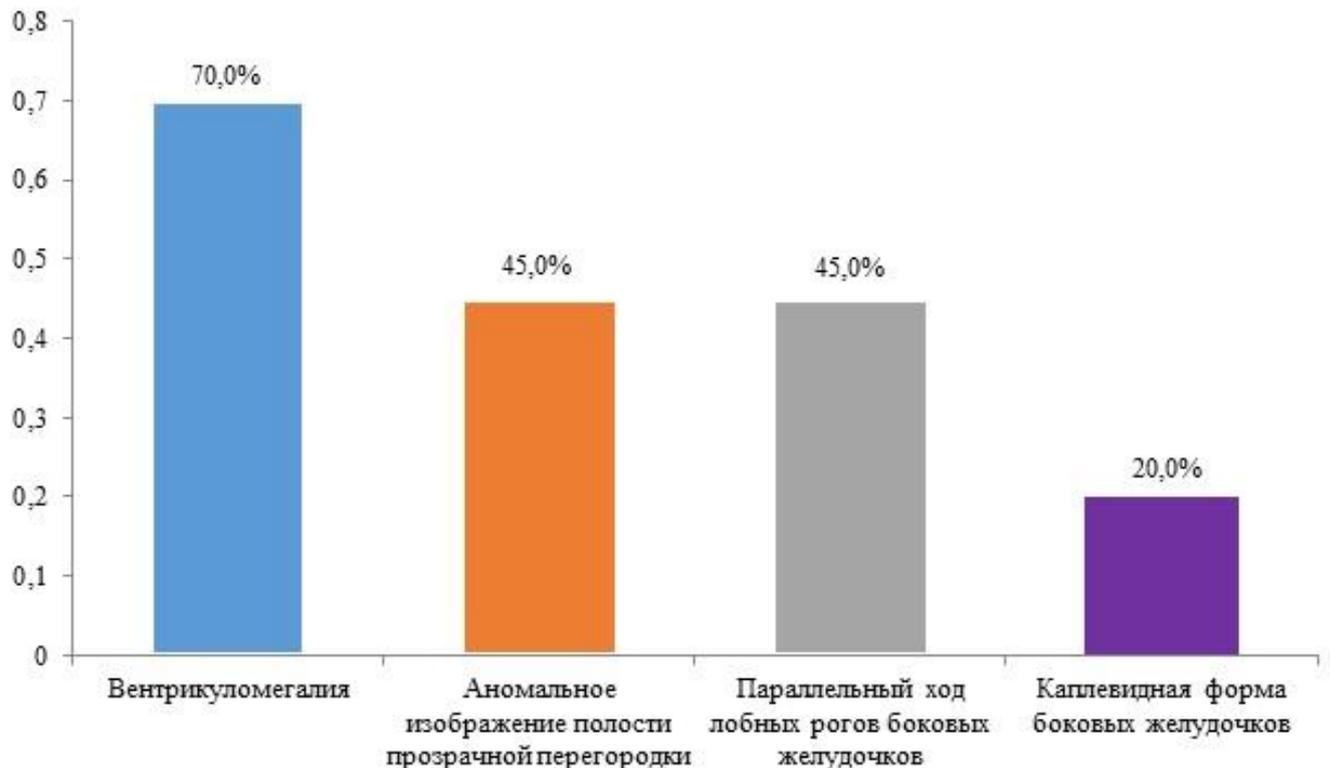


Диаграмма 2. Частота регистрации признаков частичной агенезии мозолистого тела.

При этом соблюдение стандартизированного подхода для ультразвуковой оценки структур головного мозга плода во втором триместре беременности с измерением численных значений основных структур головного мозга позволяет более качественно оценить развитие головного мозга плода и своевременно обнаружить отклонения от нормальной ультразвуковой картины. Своевременное выявление косвенных признаков полной и частичной агенезии мозолистого тела позволяет сформировать показания для проведения расширенного исследования головного мозга и осуществить диагностику агенезии мозолистого тела при ее наличии.

Сравнительные данные частоты регистрации косвенных эхографических признаков полной и частичной агенезии мозолистого тела представлены в таблице 14.

Таблица 14. Сравнительные данные частоты регистрации косвенных эхографических признаков полной и частичной агенезии мозолистого тела.

Признак	Частота регистрации	
	Полная агенезия	Частичная агенезия
Вентрикуломегалия	78,5%	70,0%
Аномальное изображение полости прозрачной перегородки	100%	45,0%
Параллельный ход лобных рогов боковых желудочков	71,4%	45,0%
Каплевидная форма боковых желудочков	71,4%	20,0%
Признак трех линий	64,3%	0%
Расширение и смещение III желудочка	35,7%	0%

Таким образом, при проведении ультразвукового исследования плода во втором триместре беременности необходимо использование стандартизированного подхода для изучения головного мозга. Оценку структур головного мозга следует проводить с измерением численных значений, оценивать соответствие гестационному сроку с использованием процентильных нормативных показателей, разработанных по стандартизированной методике. С учетом этих требований разработан усовершенствованный протокол скринингового ультразвукового исследования во втором триместре беременности (протокол 1). При подозрении на аномальное развитие головного мозга плода необходимо проведение нейросонографии с изучением структур головного мозга в аксиальных и сагиттальных плоскостях сканирования. В таких случаях целесообразно использование протокола расширенного ультразвукового исследования головного мозга. В ходе проведенной работы был разработан протокол нейросонографии плода, который может использоваться при подозрении на аномальное развитие головного мозга, когда возникает необходимость в проведении расширенного исследования (протокол 2).

Протокол 1

ПРОТОКОЛ СКРИНИНГОВОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В 19–21 НЕДЕЛЮ БЕРЕМЕННОСТИ

Дата исследования _____

Ф.И.О. _____ возраст _____

Первый день последней менструации _____ срок беременности _____ нед

Предполагаемая дата родов _____

В полости матки визуализируется ___ живой плод в _____ предлежании

ФЕТОМЕТРИЯ:

Бипариетальный размер головы _____ мм Окружность головы _____ мм

Лобно-затылочный размер _____ мм Окружность живота _____ мм

Длина бедренных костей: правой _____ мм левой _____ мм

Длина плечевых костей: правой _____ мм левой _____ мм

Размеры плода: соответствуют _____ нед Предполагаемая масса плода _____ г

АНАТОМИЯ ПЛОДА:

Кости свода черепа _____ Форма головы _____

М-эхо _____ Четверохолмие _____

Полость прозрачной перегородки _____ мм Сильвиева борозда _____ мм

Боковые желудочки мозга: правый _____ мм, левый _____ мм

Мозжечок: поперечный диаметр _____ мм Большая цистерна _____ мм

Лицевые структуры: профиль _____ длина носовых костей (НК) _____ мм

толщина преназальных тканей (ТПТ) _____ мм ТПТ/НК _____

носогубный треугольник: _____ глазницы: _____

Позвоночник: _____ Легкие: _____

Четырехкамерный срез сердца _____ Выходные тракты желудочков:

Срез через 3 сосуда: _____ левого _____, правого _____

Желудок _____ Желчный пузырь _____

Кишечник _____ Почки _____

Мочевой пузырь _____ Конечности _____

Место прикрепления пуповины к передней брюшной стенке _____

ПЛАЦЕНТА, ПУПОВИНА, ОКОЛОПЛОДНЫЕ ВОДЫ:

Плацента расположена по _____ стенке матки,

на _____ мм выше внутреннего зева

Толщина плаценты: _____ мм Структура плаценты: _____

Количество околоплодных вод: _____ ИАЖ _____

Пуповина имеет _____ сосуда

Место прикрепления пуповины к плаценте _____

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ: _____

ОБЛАСТЬ ВНУТРЕННЕГО ЗЕВА И СТЕНКИ МАТКИ: _____

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ: удовлетворительная/затруднена

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: _____**РЕКОМЕНДАЦИИ:** _____**Ф.И.О. врача, подпись:** _____

Протокол 2

**ПРОТОКОЛ НЕЙРОСОНОГРАФИИ ПЛОДА ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ
БЕРЕМЕННОСТИ**

Дата исследования _____

Ф.И.О. _____

Дата рождения _____ возраст _____

Первый день последней менструации _____ срок беременности _____ нед

В полости матки визуализируется __ живой плод в _____ предлежании

ФЕТОМЕТРИЯ:

Бипариетальный размер головы _____ мм

Лобно-затылочный размер _____ мм

Окружность головы _____ мм

Размеры головы соответствуют сроку _____ нед

АНАТОМИЯ:

Форма головы: _____

Кости свода черепа: _____

Боковые желудочки мозга: правый _____ мм, левый _____ мм,

форма передних рогов _____

М-эхо: _____ Четверохолмие _____

Полость прозрачной перегородки _____ мм

Мозолистое тело: длина _____ мм

Сильвиева борозда: глубина _____ мм, форма _____

Мозжечок: поперечный диаметр _____ мм

Червь мозжечка: краниокаудальный размер _____ мм, переднезадний размер _____ мм

Большая цистерна мозга _____ мм

Угол между стволом мозга и червем мозжечка _____

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ: _____

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ: _____

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: _____**РЕКОМЕНДАЦИИ:** _____**Ф.И.О. врача, подпись:**

ВЫВОДЫ

1. Разработанные по новым стандартизированным подходам нормативные процентильные показатели ширины полости прозрачной перегородки, глубины сильвиевой борозды, ширины боковых желудочков, поперечного диаметра мозжечка, краниокаудального и переднезаднего размеров червя мозжечка, переднезаднего размера большой цистерны и длины мозолистого тела плода позволяют объективно оценивать эти структуры головного мозга при скрининговых и консультативных ультразвуковых исследованиях в пренатальном периоде, так как их численные значения изменяются на протяжении второго триместра беременности.
2. Оценка ширины полости прозрачной перегородки, глубины сильвиевой борозды, ширины боковых желудочков, поперечного диаметра мозжечка, переднезаднего размера большой цистерны и длины мозолистого тела плода по стандартизированным методикам при ультразвуковом исследовании во втором триместре беременности обладает высокой воспроизводимостью.
3. Измерение глубины сильвиевой борозды при проведении ультразвукового исследования головного мозга плода во втором триместре беременности позволяет провести своевременную диагностику лиссэнцефалии.
4. Использование разработанных номограмм ширины боковых желудочков головного мозга, применение в качестве верхней границы нормы численных значений 95-го перцентиля позволяет улучшить раннюю диагностику вентрикуломегалии при проведении пренатальной эхографии.
5. Оценка полости прозрачной перегородки, ширины боковых желудочков головного мозга, расположения лобных рогов боковых желудочков и третьего желудочка позволяет осуществить раннюю диагностику как полной, так и частичной агенезии мозолистого тела при проведении скринингового ультразвукового исследования плода во втором триместре беременности.
6. Разработанные номограммы краниокаудального и переднезаднего размеров червя мозжечка, определение угла между стволом мозга и червем мозжечка

позволяют провести дифференциальную диагностику мальформации Денди – Уокера, гипоплазии червя мозжечка и персистирующего кармана Блейка.

7. Усовершенствованный протокол скрининговой и протокол расширенной нейросонографии плода во втором триместре беременности позволяют обеспечить наиболее эффективную пренатальную диагностику широкого спектра врожденных пороков развития головного мозга плода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении скринингового ультразвукового исследования головного мозга плода во втором триместре беременности необходимо проводить измерение ширины полости прозрачной перегородки, ширины боковых желудочков мозга, поперечного диаметра мозжечка и переднезаднего размера большой цистерны мозга. В качестве нормативных показателей необходимо использовать единые процентильные нормативные значения в зависимости от срока беременности.
2. Для осуществления оценки развития коры головного мозга плода необходимо проводить измерение глубины сильвиевой борозды, а также оценивать соответствие формы сильвиевой борозды сроку беременности. Оценку глубины сильвиевой борозды необходимо включить в протокол скринингового ультразвукового исследования плода во втором триместре беременности.
3. Расширенную нейросонографию плода следует проводить при подозрении на аномальное развитие структур задней черепной ямки. Для осуществления дифференциальной пренатальной диагностики мальформации Денди – Уокера, гипоплазии червя мозжечка и персистирующего кармана Блейка следует осуществлять оценку краниокаудального и переднезаднего размеров червя мозжечка, а также угла между стволом мозга и червем мозжечка.
4. При обнаружении косвенных признаков агенезии мозолистого тела (отсутствие визуализации или расширение полости прозрачной перегородки, вентрикуломегалия, изменение формы лобных и затылочных рогов боковых желудочков), необходимо проведение расширенной нейросонографии с

оценкой мозолистого тела в средней сагиттальной плоскости сканирования для исключения его агенезии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Козлова, О.И. Пренатальная ультразвуковая диагностика лиссэнцефалии во втором триместре беременности / О.И. Козлова // Тезисы VII съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 4. – С. 89.
2. Козлова, О.И. Ультразвуковая оценка полости прозрачной перегородки у плода при втором скрининговом обследовании / О.И. Козлова // Тезисы IV Уральского съезда специалистов ультразвуковой диагностики (10–12 ноября 2016 года). – Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – № 5. – С. 84.
3. Козлова, О.И. Нормативные показатели размеров большой цистерны мозга у плода во втором триместре беременности / О.И. Козлова // Вестник Волгоградского Государственного Медицинского Университета. – 2014. – № 4(52). – С. 119–120.
4. Козлова, О.И. Ультразвуковая оценка сильвиевой борозды у плода во втором триместре беременности / О.И. Козлова, М.В. Медведев // Вестник медицинского стоматологического института. – 2014. – № 3(30). – С. 28–30.
5. Козлова, О.И. Разработка нормативных показателей поперечного диаметра мозжечка у плода во втором триместре беременности / О.И. Козлова // Вестник медицинского стоматологического института. – 2014. – № 3(30). – С. 30–32.
6. Козлова, О.И. Разработка нормативных показателей ширины боковых желудочков мозга у плода во втором триместре беременности / О.И. Козлова, М.В. Медведев // Вестник Волгоградского Государственного Медицинского Университета. – 2015. – № 1(53). – С. 38–40.

7. Козлова, О.И. Нормативные значения червя мозжечка у плода во II триместре беременности / О.И. Козлова // Медицинская визуализация. – 2015. – № 2. – С. 106–109.
8. Козлова, О.И. Комплексная ультразвуковая оценка мозжечка у плода во втором триместре беременности / О.И. Козлова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015. – № 2. – С. 123–127.
9. Козлова, О.И. Воспроизводимость оценки ширины боковых желудочков плода при ультразвуковом исследовании во втором триместре беременности / О.И. Козлова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 11. – № 3. – С. 291–292.
10. Козлова, О.И. Оценка воспроизводимости измерения поперечного диаметра мозжечка плода при проведении ультразвукового исследования во втором триместре беременности / О.И. Козлова // Ж. Вестник медицинского стоматологического института. – 2015. – № 3(34). – С. 22–24.
11. Козлова, О.И. Ультразвуковая оценка срединных структур головного мозга плода во втором триместре беременности: мозолистое тело / О.И. Козлова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015. – № 4. – С. 7–10.
12. Козлова, О.И. Нормативные значения длины мозолистого тела у плода во II триместре беременности / О.И. Козлова // Медицинская визуализация. – 2015. – № 6. – С. 121–124.
13. Козлова, О.И., Медведев М.В. Пренатальная ультразвуковая оценка угла между стволом мозга и червем мозжечка. I. Нормативные значения / О.И. Козлова, М.В. Медведев // Пренатальная диагностика. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 31–34.
14. Козлова, О.И. К вопросу о сроке установления пренатального диагноза неполной формы мальформации Денди – Уокера / О.И. Козлова // Пренатальная диагностика. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 99–101.

15. Медведев, М.В. Нормативные показатели ширины полости прозрачной перегородки у плода во II триместре беременности / М.В. Медведев, О.И. Козлова // Пренатальная диагностика. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 151–154.
16. Медведев, М.В. Возможности пренатальной эхографии в диагностике полной и частичной агенезии мозолистого тела / М.В. Медведев, О.И. Козлова // Пренатальная диагностика. – 2016. – Т. 15. – № 4. – С. 338–347.
17. Козлова, О.И. Пренатальная ультразвуковая оценка угла между стволом мозга и червем мозжечка. II. Мальформация Денди – Уокера, персистирующий карман Блейка и гипоплазия мозжечка / О.И. Козлова, М.В. Медведев, А.Ю. Блинов, М.А. Эсетов // Пренатальная диагностика. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С. 61–65.
18. Козлова, О.И. Эволюция ультразвуковой оценки большой цистерны мозга у плода / О.И. Козлова // Пренатальная диагностика. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 299–302.
19. Шатоха, Ю.В. Пренатальная ультразвуковая диагностика тромбоза стока синусов твердой мозговой оболочки во II триместре беременности / Ю.В. Шатоха, М.В. Медведев, О.И. Козлова // Пренатальная диагностика. – 2018. – Т. 17. – № 2. – С. 122–126.
20. Медведев, М.В. Новые нормативы ширины полости прозрачной перегородки у плода во II триместре беременности / М.В. Медведев, О.И. Козлова, А.Ю. Романова // Пренатальная диагностика. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 21–24.

Работы, опубликованные в других изданиях

21. Козлова, О.И. Нормативные значения ширины заднего рога боковых желудочков мозга, большой цистерны, поперечного диаметра мозжечка плода во II триместре беременности / О.И. Козлова, М.В. Медведев // Тезисы докладов XIII съезда Российской ассоциации врачей ультразвуковой

- диагностики в перинатологии и гинекологии. – Пренатальная диагностика. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 252.
22. Козлова, О.И. Нормативные значения Сильвиевой борозды у плода во II триместре беременности / О.И. Козлова, М.В. Медведев // Тезисы докладов XIII съезда Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии. – Пренатальная диагностика. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 251–252.
23. Kozlova, O. Prenatal ultrasound assessment of Sylvian fissure between 18 and 28 weeks of gestation / O. Kozlova, M. Medvedev // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2014. – V. 44, Suppl. 1. – P. 210.
24. Medvedev, M. Prenatal diagnosis of complete cerebellar agenesis / M. Medvedev, O. Kozlova // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2014. – V. 44, Suppl. 1. – P. 210–211.
25. Блинов, А.Ю. Основы ультразвуковой фетометрии / А.Ю. Блинов, М.В. Медведев, О.И. Козлова. – 2-е изд. – М.: Реал Тайм, 2014. – 136 с.
26. Медведев, М.В. Пренатальная ультразвуковая диагностика тромбоза синусов твердой мозговой оболочки: описание двух клинических наблюдений и обзор литературы / М.В. Медведев, А.Ю. Блинов, О.И. Козлова, Ж.М. Беляй // Пренатальная диагностика. – 2015. – Т. 14. – № 1. – С. 36–45.
27. Козлова, О.И. Оценка структур задней черепной ямки у плода в сроки 16–27 недель беременности / О.И. Козлова // Невский радиологический форум – 2015. Тезисы докладов. Под ред. В.Е. Савелло. – СПб.: ЭЛБИ – СПб, 2015. – С. 329–331.
28. Козлова, О.И. Ультразвуковая оценка развития коры головного мозга плода в 18–28 недель беременности / О.И. Козлова // Невский радиологический форум – 2015. Тезисы докладов. Под ред. В.Е. Савелло. – СПб.: ЭЛБИ – СПб, 2015. – С. 331–333.

29. Медведев, М.В., Козлова О.И. Исследование головного мозга плода / М.В. Медведев, О.И. Козлова // Основы объемной эхографии в акушерстве. Под ред. М.В. Медведева. – М.: Реал Тайм, 2015. – С. 41–60.
30. Козлова, О.И. Ультразвуковая оценка мозжечка во втором триместре беременности: открытый червь мозжечка / О.И. Козлова // Актуальные вопросы современной медицины. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Екатеринбург. – 2015. – Выпуск 2. – С. 27–29.
31. Козлова, О.И. Стандартизированный подход к биометрической оценке основных структур головного мозга плода при скрининговом ультразвуковом исследовании во II триместре беременности / О.И. Козлова, М.В. Медведев // Пренатальная диагностика. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 196–198.
32. Козлова, О.И. Скрининговая нейросонография плода во втором триместре беременности / О.И. Козлова // Проблемы современной медицины: актуальные вопросы. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Красноярск, 2015. – № 2. – С. 89–93.
33. Блинов, А.Ю. Головной мозг / А.Ю. Блинов, М.В. Медведев, О.И. Козлова // Основы ультразвуковой фетометрии. – 3-е изд. – М.: Реал Тайм, 2016. – С. 44–62.
34. Kozlova, O.I. Prenatal ultrasound diagnosis of lissencephaly in the second trimester of pregnancy / O.I. Kozlova // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2016. – V. 48, Suppl. 1. – P. 274–275.
35. Медведев, М.В. Врожденные пороки головного мозга и позвоночника / М.В. Медведев, О.И. Козлова // Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз. Под ред. М.В. Медведева. – 4-е изд. – М.: Реал Тайм, 2016. – С. 10–101.
36. Kozlova, O.I. Numerical values of the angle between the brainstem and cerebellar vermis in normal fetuses and in fetuses with posterior fossa abnormalities in the second trimester of pregnancy / O.I. Kozlova, M.V. Medvedev, N.A. Altynnik,

- Y.A. Lubashev, A.A. Dmitrashchenko // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2017. – Vol. 9, N 7. – P. 1147–1150.
37. Medvedev, M.V. Normal range of fetal brain structures in the second trimester ultrasound screening / M.V. Medvedev, O.I. Kozlova, N.A. Altynnik // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2017. – Vol. 9, N 7. – P. 1156–1159.
38. Kozlova, O.I., Shatokha Y., Altynnik N.A. Prenatal ultrasound diagnosis of agenesis of the corpus callosum: analysis of 34 cases / O.I. Kozlova, M. Medvedev, E.D. Lutaya, Y. Shatokha, N.A. Altynnik // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2018. – Vol. 10, N 10. – P. 2534–2536.
39. Shatokha, Y. Prenatal ultrasound diagnosis of dural sinus malformation: analysis of three cases and review of the literature / Y. Shatokha, O.I. Kozlova, E.D. Lutaya, N.A. Altynnik, M. Medvedev // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2018. – Vol. 10, N 11. – P. 2976–2978.
40. Козлова, О.И. Скрининговая и расширенная ультразвуковая оценка головного мозга плода во втором триместре беременности / О.И. Козлова, Н.А. Алтынник, М.В. Медведев, Н.В. Потапова. – ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. Кафедра ультразвуковой и пренатальной диагностики. Москва, 2019. – 48 с.
41. Козлова, О.И. Пренатальная ультразвуковая оценка структур задней черепной ямки головного мозга в норме и при патологии / О.И. Козлова, Н.А. Алтынник, М.В. Медведев. – ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. Кафедра ультразвуковой и пренатальной диагностики. Москва, 2019. – 48 с.