

На правах рукописи

Ермолина Юлия Викторовна

**Особенности структурных и функциональных изменений головного
мозга у детей со спастическими формами церебрального паралича**

14.01.08 – Педиатрия

14.01.11 - Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении
«Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,

заслуженный деятель науки РФ

Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова

Кандидат медицинских наук

Аяз Магеррамович Мамедъяров

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,

руководитель научно-консультативного отдела

ФНКЦ детской гематологии, онкологии

и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва

Николай Николаевич Володин

Доктор медицинских наук,

заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии

ФГБНУ «Научный центр неврологии»

Наталья Александровна Супонева

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека
им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук

Защита диссертации состоится « 20 » сентября 2016 г. в _____ на заседании
диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «Научный центр здоровья детей»
Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России по
адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1 и на сайте <http://www.nczd.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2016 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская И. В.

Актуальность проблемы

Детский церебральный паралич (ДЦП), согласно современным представлениям, является группой непрогрессирующих поражений головного мозга, возникших во время развития внутриутробного и/или новорожденного ребёнка и проявляющихся расстройством движений и позы, а также варибельным набором других неврологических нарушений (М. Вах, 2005).

Основой клинической картины ДЦП являются двигательные нарушения, изменения мышечного тонуса, нарушение познавательного и речевого развития и другие проявления (Л.О. Бадалян, 1988; А. Colver, 2014). Частота встречаемости ДЦП, по данным различных авторов, сохраняется на уровне 2-3,6 случаев на 1000 новорожденных, причем с применением современных технологий интенсивной терапии глубоконедоношенных детей на фоне снижения смертности растёт процент пациентов с выходом в неврологический дефицит и ДЦП (Н.Н. Володин, 2010; Т.Т. Батышева, 2012; F. Stanley, 2000; E. Blair, 2006; Y. W. Wu, 2011).

До настоящего времени крайне актуальным является изучение диагностических и прогностических маркеров ДЦП, а также развитие методов, способствующих уточнению реабилитационного потенциала больных с целью выработки индивидуальной программы восстановления. Это связано с вариабельностью ДЦП, касающейся как тяжести клинических проявлений и патоморфологического субстрата, лежащего в их основе, так и прогноза в отношении восстановления функций (B.J. Casey, 2005; R.K. Lenroot, J.N. Giedd, 2006; A.H. Hoop, 2010).

В рутинной клинической практике для выявления структурных изменений головного мозга при ДЦП (участков глиозных изменений белого вещества и повреждения серого вещества, мальформации и пороков развития, диффузной и локальной атрофии, изменения ликворопроводящей системы) наиболее часто применяется МРТ в стандартных режимах. Согласно рекомендациям Американской Академии неврологии (2004), применение нейровизуализации является обязательным компонентом обследования ребёнка с ДЦП (S. Ashwal, 2004). Однако в литературе неоднократно обсуждались возможные проблемы, связанные с низкой чувствительностью и специфичностью изменений, выявляемых на стандартных МР-томограммах, их неясное диагностическое и прогностическое значение, нередко возникающие трудности в интерпретации полученных результатов, отсутствие точных данных об этиопатогенетических механизмах формирования визуализируемых изменений (I. Krägeloh-Mann, V. Horber, 2007; S.J. Korzeniewski, 2008; M.E. Msall, 2009; L.S. deVries, 2011; E. Arnfield, 2013; H.E. Whyte, S. Blaser, 2013; V. Doria, 2014).

Одним из интенсивно развивающихся методов нейровизуализации в педиатрии является диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография и трактография

(ДТ-МРТ) – методика, позволяющая выявлять минимальные изменения проводников головного мозга путем оценки таких показателей, как фракционная анизотропия (ФА) и средний коэффициент диффузии (СКД) в структурах головного мозга (N.K. Rollins, 2007; H.S. Spader, 2013; A. Qiu, 2015). В проведенных к настоящему времени работах с применением этого метода получены неоднозначные и даже противоречивые результаты в отношении диагностических и прогностических возможностей ДТ-МРТ, а также правомочности проведения клиничко-нейровизуализационных сопоставлений (M.I. Argyropoulou, 2010; E. J. Porter, 2010; K. Min, 2014). В то же время большинство авторов отмечают, что ДТ-МРТ является важным методом изучения микроструктурных изменений белого вещества головного мозга при ДЦП. Методика может помочь уточнить патофизиологию заболевания, патогенез развития основных двигательных нарушений, детально изучить миелинизацию белого вещества при динамическом наблюдении, а также оценить реабилитационный потенциал с разработкой прогностических предикторов и биомаркёров заболевания (A. H. Noon, 2010; S. P. Miller, 2002; J. D. Lee, 2011).

Следует отметить, что в настоящее время в нашей стране не существует единого методического подхода к проведению ДТ-МРТ и трактографии в педиатрии, отсутствуют сведения по изучению количественных показателей (фракционной анизотропии и среднего коэффициента диффузии) структур головного мозга при постгипоксических патологиях и в норме. Кроме того, на сегодняшний день остается недостаточно изученным, но крайне актуальным вопросом оценка степени деструкции моторных и сенсорных проводящих путей, структур мозолистого тела при различных формах ДЦП.

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

Задачи исследования:

1. Измерить количественные показатели диффузионно-тензорной МРТ у неврологически здоровых детей и у пациентов 1,5 – 17 лет со спастическими формами ДЦП для создания отечественной референсной базы данных.¹
2. Сравнить количественные показатели диффузионно-тензорной МРТ у неврологически здоровых детей и у пациентов с одно- и двусторонними спастическими формами ДЦП

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

и оценить эффективность этого метода в выявлении изменений вещества головного мозга на микроструктурном уровне.

3. Провести клинико-визуализационные сопоставления неврологического дефицита у детей со спастическими формами ДЦП (по данным МРТ головного мозга, ДТ-МРТ и трактографии) с уровнем общего моторного развития по шкале GMFCS.
4. Разработать алгоритм диагностики (нейровизуализации) и прогностические критерии дальнейшего моторного развития детей со спастическими церебральными параличами по данным ДТ-МРТ и трактографии.

Научная новизна

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

Впервые в России установлены диагностические диапазоны и прогностические критерии показателей фракционной анизотропии головного мозга в норме и при патологических изменениях, которые позволяют оценивать степень выраженности повреждения проводящих путей. Впервые выявлено снижение темпов миелинизации по показателю фракционной анизотропии у детей с церебральными параличами, по сравнению с группой неврологически здоровых детей.

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

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

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

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

Практическая значимость

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

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

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

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

Внедрение результатов работы

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

Апробация результатов работы

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

Публикации по теме диссертации

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

Структура и объем диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

Пациенты и методы

В исследование включено 200 детей, из них 150 пациентов со спастическими формами ДЦП (рисунок 1) в возрасте от 1 года 6 мес до 13 лет 6 мес (Мед: мальчики (91 человек) — 3 года 6 мес., девочки (59 человек) — 5 лет 4 мес.), проходивших комплексное восстановительное лечение в ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России, и 50 неврологически здоровых детей того же возраста.

Все дети были обследованы с применением общепринятых клиническо-инструментальных методов, а также магнитно-резонансной томографии (МРТ) с получением взвешенных изображений T1 и T2, T2 с подавлением сигнала свободной жидкости - FLAIR (FluidAttenuated Inversion Recovery), градиентного эха (T2*, 2D, 3D или SWAN), а также диффузионно-взвешенных изображений - DWI (Diffusion-Weight Imaging) и диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) и трактографии. Для описания клинического состояния пациентов проводилась оценка неврологического статуса и качественная оценка двигательных нарушений и степени моторного дефицита по классификации GMFCS (Gross Motor Function classification System). Пациенты были разделены на две группы: с односторонними (спастический гемипарез) и двусторонними (спастический тетрапарез и спастическая диплегия) формами ДЦП.

В динамике с помощью ДТ-МРТ было исследовано 17 пациентов со спастическими формами ДЦП (первое исследование в возрасте 10 мес ± 4,6 мес и второе в возрасте — 63 мес

± 34 мес). Среди пациентов группы с ДЦП было также обследовано с помощью ДТ-МРТ 18 детей, родившихся глубоко недоношенными с массой тела при рождении менее 1500 г. в возрасте 0-6 месяцев, полученные данные сравнивались с нормативными значениями сопоставимой по возрасту и полу группой здоровых детей.

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

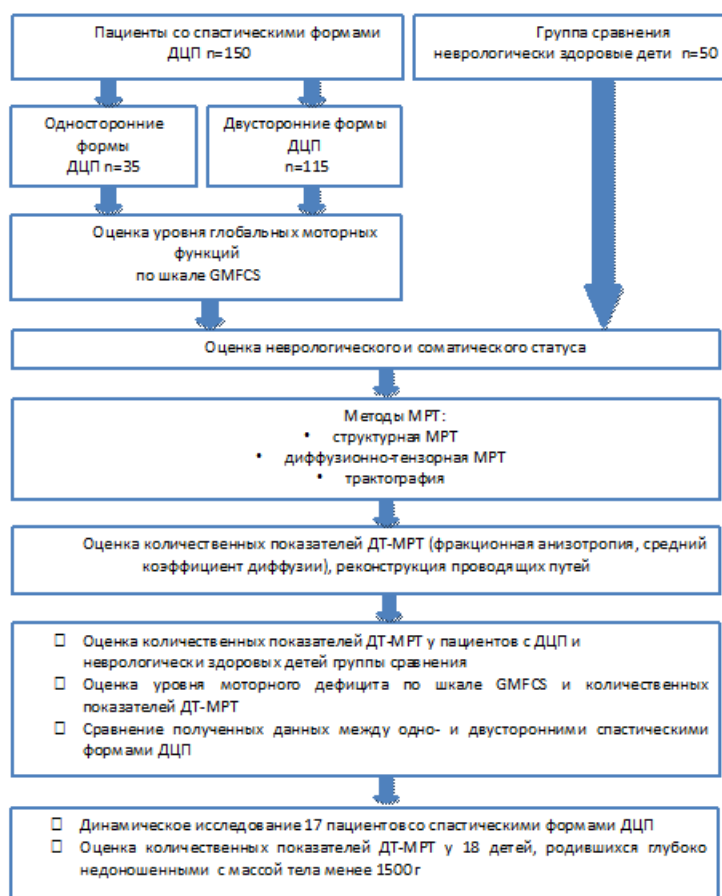


Рисунок 1. Дизайн исследования

Всем пациентам были проведены исследования на МРТ 1,5 Тс (Signa Excite, GE, USA) и 3,0 Тс (General Electric Signa HDxt, USA). Диффузионно-тензорные изображения были получены с использованием импульсной последовательности ДВ SE EPI в аксиальной проекции со следующими параметрами для МРТ 1,5Тс (TR/TE — 8000/93,2 мс; направления / повторы — 6/4; матрица 256×256; толщина среза / зазор — 5/1,0; максимальный коэффициент диффузии (b-value) — 1000 с/мм²) и МРТ 3,0 Тс (TR/TE, мсек - 8000/96; направления диффузионного градиента и повторы - 33/2; матрица - 256/256;

толщина среза/зазор, мм - 4/0; поле обзора, см /размер вокселя (мм³) - 24/1,9x1,9x4). ДТ-МРТ выполняли для шести направлений диффузионного градиента, данные пересылались на рабочую станцию Advantage 4.3, оснащенную специализированным программным обеспечением для обработки ДТИ и трактографии. Отслеживание волокон было выполнено на цветовых картах с помощью выделения двух областей, т.н. ROI (region of interest) с использованием инструментов программного обеспечения Functool рабочей станции AW версии 4.3.

У всех пациентов были получены показатели функциональной анизотропии и среднего коэффициента диффузии (ФА и СКД) в симметричных регионах больших полушарий и ствола, таких как: ножки мозга и заднее бедро внутренней капсулы (по ходу кортикоспинальных трактов), таламус, задняя таламическая лучистость (ЗТЛ), постцентральная извилина (ПЦИ, по ходу сенсорных проводящих путей). Для каждой исследуемой анатомической структуры выделялись области интереса. Количество пикселей соответствовало размерам анатомической области на данном срезе. Для исследуемой и группы сравнения показатели анизотропии и диффузии были получены в аналогичных анатомических структурах.

Постпроцессинговая обработка данных ДТ-МРТ с реконструкцией проводящих путей в трехмерном режиме дает возможность визуализировать структурные изменения головного мозга, а также получить информацию о дезинтеграции нервных волокон и повреждении их миелиновой оболочки.

Для построения трехмерных изображений пирамидных путей, в частности, кортикоспинальных трактов (КСТ) с двух сторон первой точкой в качестве региона интереса выбраны ножки мозга, второй – центральная область заднего бедра внутренней капсулы. КСТ с двух сторон имеют четкую однонаправленность и легко выделяются при построении. Для исследования сенсорных проводящих путей выбраны: первая точка – таламус, вторая – постцентральная извилина. Построение трехмерного изображения мозолистого тела (МТ) проводилось на среднесагиттальном уровне вокруг МТ с использованием цветовой карты функциональной анизотропии.

У 132 пациентов (88%) в связи с ранним возрастом и/или задержкой психомоторного развития для обеспечения неподвижности во время выполнения МРТ исследование проводилось с применением общей ингаляционной анестезии препаратом севофлуран 5-6% (50:50) во вдыхаемой ингаляционной смеси.

Статистическая обработка полученных данных и анализ результатов исследования проводился с использованием программ «Microsoft Office Excel 7.0» (США) и «Statistica 10.0» («StatSoft Inc.», США). Расчет проводился для относительных, абсолютных и ранговых

величин. Данные статистического анализа: минимальные и максимальные значения, средние значения, ошибки средних, медианы, стандартные отклонения, 25% и 75% перцентили, коэффициенты ранговой корреляции Спирмена, уровни статистической значимости заносили в таблицы. Для выявления статистической достоверности различий между измерениями в зонах интереса справа и слева у пациентов и контрольных объектов применялся критерий Манна-Уитни. Для исследования зависимости между средним коэффициентом диффузии, функциональной анизотропии и шкалой GMFCS был произведен расчет коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез признавался существенными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ и ОБСУЖДЕНИЕ

Из 150 пациентов со спастическими формами ДЦП было 115 (76,7 %) детей с двусторонними и 35 (23,3 %) - с односторонними формами паралича. Анализ уровня больших моторных функций показал, что у 63 (42 %) человек имелся достаточно легкий (GMFCS I–II) уровень двигательного дефицита, и они были способны передвигаться самостоятельно, либо с минимальными ограничениями; 21 (14%) пациент передвигался с поддержкой и вспомогательными средствами передвижения (GMFCS III); 66 (44%) детям требовалась значительная помощь от окружающих для осуществления повседневной двигательной активности (GMFCS IV–V). Статистически значимых различий в уровнях двигательного дефицита между группами мальчиков и девочек не выявлено ($p=0,58$) (таблица 1).

Таблица 1. Клинические формы ДЦП в зависимости от шкалы GMFCS и пола

Клинические формы	GMFCSI	GMFCSII	GMFCSIII	GMFCSIV	GMFCS V	Всего
Спастический тетрапарез	-	-	-	5	54	59 (39,4 %)*
Спастическая диплегия	5	23	21	7	-	56 (37,3 %)*
Спастический гемипарез	29	6	-	-	-	35 (23,3 %)*
Распределение пациентов по полу (число детей)						
мальчики	19	16	17	7	32	91 (60,7 %)
девочки	15	13	4	5	22	59 (39,3 %)
Всего детей	34 (22,7 %)	29 (19,3 %)	21 (14%)	12 (8 %)	54 (36 %)	150 (100 %)

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

При проведении МРТ головного мозга в стандартных режимах были выявлены структурные изменения у всех 150 пациентов (таблица 2). У детей с двусторонними формами ДЦП преобладали перивентрикулярные изменения, из них в половине случаев (63 из 115, 54,8 %) – выраженной степени. У 9 из 115 (7,8%) пациентов клиническая картина двусторонней формы ДЦП была сформирована сочетанным повреждением перивентрикулярного белого вещества и подкоркового серого вещества. Сопутствующие атрофические изменения коры головного мозга выявлены у 59 (39 %) пациентов.

Таблица 2. Структурные изменения головного мозга по данным МРТ у пациентов с ДЦП

Клинические формы ДЦП	Перивентрикулярное повреждение белого вещества		Повреждение подкоркового серого вещества	Локальные инсульты/инфаркты	Аномалии развития головного мозга	Всего пациентов
	умеренное	выраженное				
Спастический гемипарез	16	9	2	3	5	35(23,3 %)
Спастическая диплегия	30	22	3	-	-	55(36,7 %)
Спастический тетрапарез	13	41	6	-	-	60 (40 %)
Всего структурных изменений	59 (39,3%)*	72 (48%)*	11 (7,4%)*	3 (2%)	5 (3,3%)	150(100%)

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

У пациентов с односторонними формами ДЦП в 25 из 35 случаев (71,4 %) выявлены повреждения перивентрикулярного белого вещества. В 3 (10 %) случаях имелись признаки ранее перенесенного инсульта/инфаркта в контралатеральной парезу стороне, сопровождающиеся повреждением прилежащей коры головного мозга. В 5 из 30 случаев (16,6%) выявлены аномалии развития головного мозга в виде кортикальной дисплазии (пахигирия, полимикрогирия, шизэнцефалия) и гемиатрофии одного из полушарий. Отмечены достаточно частые сопутствующее нарушение формирования структур головного мозга в виде гипоплазии мозолистого тела - в 21 (14%) случае, гипоплазии гемисфер и червя мозжечка - в 17 (11,3%) случаях.

При односторонних формах ДЦП статистически значимо чаще ($p < 0,05$) выявлено увеличение бокового желудочка на контралатеральной гемипарезу стороне и асимметричное билатеральное увеличение, при двусторонних формах - симметричное билатеральное увеличение боковых желудочков с неровностью контура увеличенного желудочка.

При сопоставлении структурных МР-данных и уровня глобальных моторных функций (таблица 3) выявлено, что у пациентов с лучшим уровнем моторного развития (GMFCS I–II) имелись умеренные перивентрикулярные изменения или перенесенный инсульт/инфаркт в раннем перинатальном периоде, а также аномалии развития головного мозга.

Таблица 3. Структурные изменения головного мозга и уровень глобальных моторных функций по шкале GMFCS

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

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

У пациентов с худшим уровнем развития III–V по шкале GMFCS преобладали МР-признаки умеренных или выраженных перивентрикулярных изменений белого вещества. Повреждение серого вещества встречалось одинаково часто у пациентов с разными уровнями моторного развития. Дети, имеющие МР-признаки локальных инсультов, имели лучшие функциональные показатели, чем дети, с повреждениями перивентрикулярного белого вещества и коры. Корреляционный анализ по Спирмену показал высокую зависимость между уровнем моторного развития по GMFCS и исходами в одностороннюю или двустороннюю форму ДЦП ($r=0,21$, $p < 0,01$).

Количественная и качественная оценка состояния проводящих путей головного мозга с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии и трактографии в норме и при детском церебральном параличе

Исследование кортикоспинальных проводящих путей в норме и при ДЦП

Были получены количественные показатели с помощью ДТ-МРТ (функциональной анизотропии и скорости коэффициента диффузии - ФА и СКД) у детей исследуемой (n=150) и группы сравнения (n=50).

При сравнении средних величин ФА и СКД в контрольной группе не было выявлено достоверной разницы между билатеральными показателями в зонах интереса (таблица 4).

Таблица 4. Средние показатели ФА и СКД у неврологически здоровых детей

	Контрольная группа		p
	справа	слева	
ФА: Med[25%;75%]			
- ножки мозга	0,454 [0,390; 0,527]	0,449 [0,379;0,549]	0,929
- заднее бедро внутренней капсулы	0,615 [0,570; 0,650]	0,603 [0,571; 0,680]	0,975
СКД: Med[25%;75%]			
- ножки мозга	0,810 [0,772; 0,856]	0,800[0,772;0,844]	0,664
- заднее бедро внутренней капсулы	0,780 [0,722; 0,843]	0,782 [0,753;0,812]	0,937

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

Было проведено исследование детей группы сравнения и пациентов с двусторонними формами ДЦП, выявившее статистически значимое (p<0,0001) снижение у последних показателей функциональной анизотропии и повышение среднего коэффициента диффузии по ходу кортикоспинальных трактов на всех уровнях его прохождения (таблица 5).

Таблица 5. Сравнение показателей ФА и СКД у здоровых детей и у пациентов с двусторонними формами ДЦП по ходу кортикоспинальных трактов

	Пациенты		Контрольная группа		<i>p</i>
	справа	слева	справа	слева	
ФА: Med[25%;75%]					
- ножки мозга	0,31[0,28;0,35]*	0,32[0,25;0,38]*	0,59 [0,50; 0,62]	0,58[0,51;0,60]	<0,0001
- заднее бедро внутренней капсулы	0,34[0,29;0,37]*	0,32[0,26;0,40]*	0,63 [0,58; 0,66]	0,61[0,57;0,68]	<0,0001
СКД: Med[25%;75%]					
- ножки мозга	0,91[0,86;0,98]*	0,91[0,87;1,01]*	0,804 [0,77; 0,823]	0,80[0,79;0,2]	<0,0001
- заднее бедро внутренней капсулы	0,94[0,87;0,99]*	0,94[0,89;1,02]*	0,757[0,722;0,783]	0,858[0,83;0,9]	<0,002

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

Таблица 6. Сравнение показателей ФА и СКД на контрлатеральной парезу стороне у пациентов с гемипарезами и здоровых детей по ходу кортикоспинальных трактов

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

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

При сравнении показателей ФА и СКД на уровне ножек мозга и заднего бедра внутренней капсулы у пациентов с гемипарезами на контрлатеральной парезу стороне и здоровых детей выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (таблица 6).

Исследование сенсорных проводящих путей в норме и при ДЦП

При анализе данных на уровне сенсорных проводящих путей у неврологически здоровых детей и пациентов с двусторонними формами ДЦП выявлены достоверные различия

($p < 0,0001$): снижение показателей ФА и повышение СКД во всех регионах, что свидетельствует о повреждении ипсилатеральных проводящих путей (таблица 7).

Таблица 7. Сравнение показателей ФА и СКД у здоровых детей и пациентов с двусторонними формами ДЦП по ходу сенсорных трактов

	Пациенты		Контрольная группа		<i>p</i>
	справа	слева	справа	слева	
ФА:					
Med [25%;75%]					
- таламус	0,24[0,22;0,28]*	0,22[0,19;0,25]*	0,30 [0,27; 0,34]	0,31[0,27;0,33]	<0,003
- задняя таламическая лучистость	0,31[0,25;0,39]*	0,32 [0,29;0,4]*	0,40 [0,35; 0,46]	0,38[0,36;0,41]	<0,01
- постцентральная извилина	0,31[0,28;0,34]*	0,33[0,27;0,35]*	0,49[0,396;0,57]	0,50[0,40;0,57]	<0,01
СКД:					
Med [25%;75%]					
- таламус	0,90 [0,86;1,06]	0,92 [0,86;1,06]	0,78 [0,77; 0,83]	0,83[0,79;0,86]	0,07
- задняя таламическая лучистость	1,05[0,99;1,14]*	1,06[1,02;1,19]*	0,79 [0,78; 0,83]	0,86[0,81;0,90]	<0,01
- постцентральная извилина	0,95[0,90;1,12]*	1,02[0,93;1,12]*	0,78 [0,73; 0,82]	0,77[0,75;0,83]	<0,05

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

У пациентов с односторонними формами достоверные изменения определены на уровне задней таламической лучистости, а также на уровне постцентральной извилины ($p < 0,05$), что связано с частичным повреждением данных проводящих путей.

Исследование мозолистого тела в норме и при ДЦП

У всех групп пациентов (с двусторонними и односторонними формами ДЦП) и здоровых детей были проведены сравнения средних показателей функциональной анизотропии и скорости коэффициента диффузии в колоне и валике мозолистого тела.

Были выявлены достоверные изменения в структурах мозолистого тела у пациентов с двусторонними формами ДЦП, по сравнению с контрольной группой, показатели ФА с двух сторон были достоверно ниже ($p < 0,001$), а СКД – достоверно выше ($p < 0,001$) (таблица 8).

У пациентов с односторонними формами ДЦП выявлены достоверные изменения ($p < 0,03$) фракционной анизотропии на уровне валика, по сравнению с контрольной группой, а СКД на уровне валика и колена. Данные изменения коррелируют с микроструктурным повреждением комиссуральных волокон теменных долей.

Таблица 8. Сравнение показателей ФА и СКД у здоровых детей и пациентов с двусторонними формами ДЦП в структурах мозолистого тела

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

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

Сравнение количественных показателей ДТ-МРТ у пациентов в зависимости от формы ДЦП

При сравнении значений функциональной анизотропии в зависимости от формы ДЦП были выявлены статистически значимые различия между пациентами с тетрапарезом, диплегией и гемипарезом в следующих регионах интереса: заднее бедро внутренней капсулы справа ($p=0,0001$) и слева ($p=0,01$), задняя таламическая лучистость ($p=0,03$ справа и $p=0,002$ слева), постцентральная извилина ($p=0,03$), колено и валик мозолистого тела ($p=0,02$ и $p=0,04$ соответственно). При этом у пациентов с тетрапарезом значение ФА заднего бедра внутренней капсулы справа и слева было статистически значимо меньше ($p=0,0001$), чем у пациентов с диплегией и гемипарезом. Для пациентов с гемипаретической формой были характерны более высокие значения ФА задней таламической лучистости справа и слева ($p < 0,01$), по сравнению с пациентами с двусторонними формами (рисунок 2). Наиболее низкие значения ФА в структурах мозолистого тела было также характерно для пациентов со спастическим тетрапарезом.

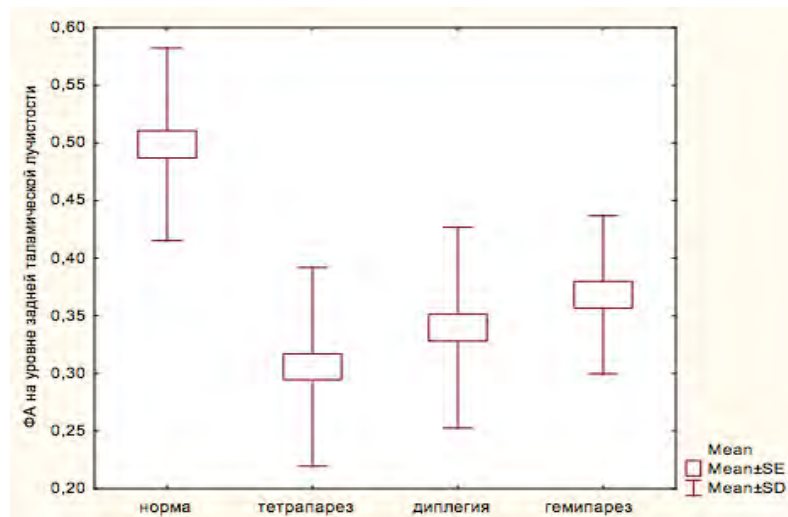


Рисунок 2. Сравнение значений фракционной анизотропии в области задней таламической лучистости у здоровых пациентов и со спастическими формами ДЦП

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

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

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

Наиболее низкие значения ФА с двух сторон по ходу кортикоспинального тракта были выявлены у пациентов с уровнем моторного развития GMFCS IV–V и исходом в спастический тетрапарез. Полученные данные подтверждают, что наиболее чувствительным индикатором проводящих путей является именно показатель фракционной анизотропии (ФА).

Исследование в динамике.

Повторные исследования ДТ-МРТ проведены 17 пациентам в сроки от 6 до 42 месяцев (5 пациентов имели уровень развития GMFCS I, 2 человека – GMFCS II-III и у 10 детей диагностирован уровень GMFCS IV-V). Качественный и количественный анализ данных ДТ-МРТ с последующей реконструкцией проводящих путей в динамическом исследовании показал, что у 5 из 17 пациентов к моменту повторного исследования сохранялся спастический гемипарез с легким двигательным дефицитом (GMFCS I). При первом исследовании на фоне снижения значений ФА по ходу кортикоспинальных трактов у них не

было выявлено значимой асимметрии кортикоспинальных двигательных волокон. Показатель фракционной анизотропии был ниже, чем у неврологически здоровых пациентов, но достоверно не отличался от них. Однако, при повторном исследовании отмечена отрицательная динамика - при трехмерной реконструкции выявлено значимое истончение волокон на контрлатеральной парезу стороне (рисунок 3).

У 10 пациентов, имевших в клинической картине с самого начала тяжелые двигательные нарушения (GMFCS IV-V) с исходом в спастический тетрапарез и тяжелую инвалидизацию, на МРТ были выявлены выраженные перивентрикулярные изменения с субатрофическими и атрофическими изменениями коры головного мозга, вторичным расширением боковых желудочков. При сравнении реконструкции КСТ при первом и втором исследовании отмечалось уменьшение и истончение количества волокон на всем протяжении, значительное истончение и даже потеря волокон мозолистого тела с явлениями его выраженной атрофии (рисунок 4, 5). Выявленные структурные изменения КСТ и мозолистого тела сопровождались достоверным (по сравнению с исследованием в раннем периоде) снижением показателей фракционной анизотропии (таблица 9) по ходу кортикоспинальных трактов с двух сторон, а также в структурах мозолистого тела ($p < 0,05$).

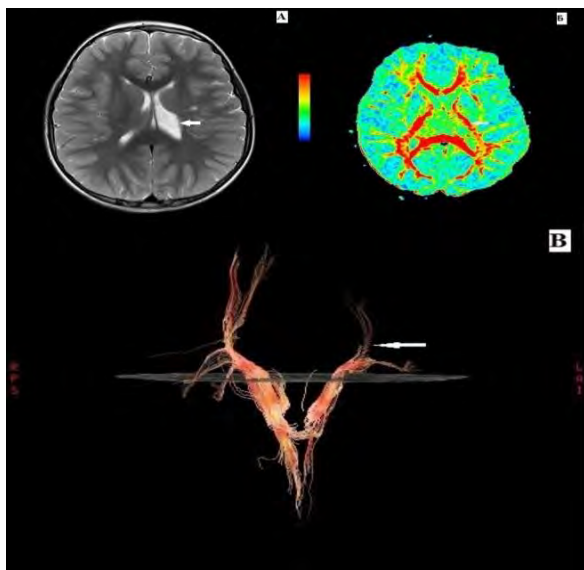


Рис. 3. МРТ головного мозга пациентки 3., 6 лет 7 мес, с диагнозом: ДЦП, спастический правосторонний гемипарез. Т2-ВИ, поперечный срез (А) - в задних отделах лобной доли левого полушария, перивентрикулярно, с распространением на заднее бедро внутренней капсулы определяется (отмечено стрелками) участок глиозных изменений, тело левого бокового желудочка деформировано, вторично атрофически (компенсаторно) расширено. Карта фракционной анизотропии (Б) – уменьшение степени анизотропии на уровне заднего бедра внутренней капсулы слева. Трехмерная реконструкция кортикоспинального тракта (В) – отмечается истончение и прерывание количества волокон слева.

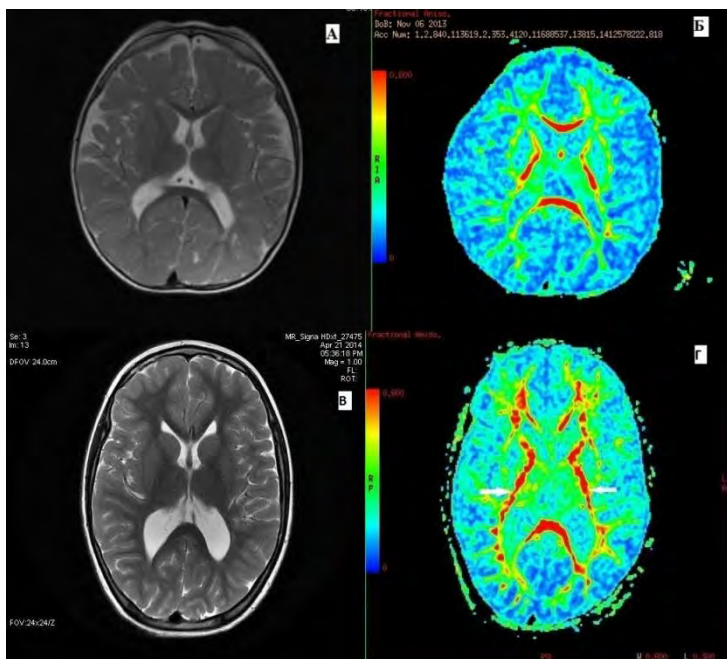


Рис.4. МРТ головного мозга пациента Д., 5 лет 4 мес, с диагнозом: ДЦП, спастический тетрапарез. Исход – в тяжелую инвалидизацию. Первое исследование в возрасте 10 мес: в режиме ДВИ (А) выявлены постгипоксические изменения в лобно-теменных отделах полушарий мозга с расширением боковых желудочков. На карте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

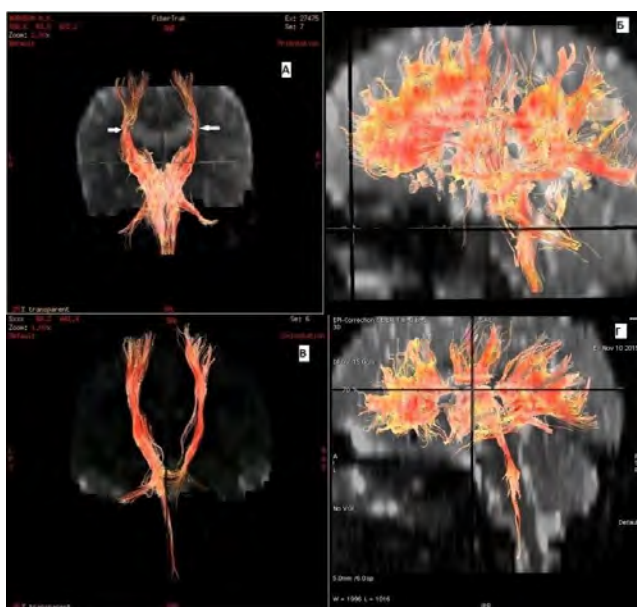


Рис 5. МРТ головного мозга пациента Д., 5 лет 4 мес, с диагнозом: ДЦП, спастический тетрапарез. Исход – в тяжелую инвалидизацию. Первое исследование в возрасте 10 мес: при трехмерной реконструкции кортикоспинального тракта (А) отмечается умеренная асимметрия КСТ с двух сторон, укорочение и частичная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

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

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

Таблица 9. Динамика показателей ФА в разных структурах головного мозга у пациентов с уровнем развития GMFCS IV-V

ФА: Med[25%;75%]	Ранний период	Поздний период	<i>p</i>
МТ на уровне: - колена	0,243 [0,154; 0,362]*	0,438 [0,364; 0,528]*	0,01
- валик	0,357 [0,195; 0,427]*	0,478 [0,428; 0,596]*	0,000
КСТ на уровне: - ножки мозга - заднее бедро внутренней капсулы	0,173 [0,132; 0,242]* 0,201 [0,157; 0,251]*	0,294 [0,272; 0,333]* 0,387 [0,326; 0,431]*	0,001 0,000
СП на уровне: - таламус - задняя таламическая лучистость - постцентрально- извилистая	0,156 [0,101; 0,210]* 0,158 [0,118; 0,238]* 0,196 [0,170; 0,247]*	0,241 [0,215; 0,372]* 0,283 [0,248; 0,365]* 0,317 [0,282; 0,358]*	0,000 0,001 0,000

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

Среди пациентов группы с ДЦП было 18 детей, родившихся глубоко недоношенными с массой тела при рождении менее 1500 г. Значения функциональной анизотропии (ФА) различных проводящих путей головного мозга сравнивались с нормативными значениями, полученными при обследовании сопоставимой по возрасту и полу группой здоровых детей. Установлено, что у детей с низкой массой тела при рождении низкое значение ФА в области заднего бедра внутренней капсулы является статистически значимым предиктором развития

ДЦП. Так, в данной группе у пациентов со сниженной ФА диагноз ДЦП в последующем был установлен в 83,3% случаях (у 15 больных). У 13 из этих 15 недоношенных детей (средний возраст на момент включения в исследование – 18 месяцев) с экстремально низкой массой тела при рождении была выявлена статистически значимая корреляция между значением ФА кортикоспинального тракта и тяжестью двигательных нарушений в более позднем возрасте. Значение ФА менее 0,5 и наличие очагов перивентрикулярной лейкомаляции является предиктором тяжести нарушения двигательного развития в отдаленные сроки.

Таким образом, наши исследования показали, что при постгипоксических состояниях у детей уже в первые месяцы жизни (0-6 месяцев) наблюдаются изменения структуры проводящих путей (кортиспинальных трактов, мозолистого тела), которое наиболее отчетливо проявляются через 12-24 месяца и позже у больных с развитием клинической картины церебрального паралича и исходом в глубокую инвалидизацию.

ВЫВОДЫ

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

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

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

Практические рекомендации

1. Включение диффузионно-тензорной МРТ и трактографии в стандартный протокол магнитно-резонансной томографии головного мозга новорожденных групп риска позволяет выявить микроструктурные изменения, при этом показатель фракционной анизотропии менее 0,5 является предиктором развития моторного дефицита в будущем.
2. Для широкого использования в клинической педиатрии и детской неврологии разработаны показания для проведения ДТ-МРТ и трактографии у детей с постгипоксическими состояниями, родившихся недоношенными, с оценкой по шкале APGAR менее 5/6 баллов, гестационной массой тела 1500 г. и менее, в связи с высокой диагностической и прогностической значимостью исследования.
3. Обработка количественных данных диффузионно-тензорной МРТ и трактографии с реконструкцией проводящих путей в трехмерном режиме дает возможность визуализировать структурные нарушения головного мозга, получить информацию о дезинтеграции нервных волокон и повреждении их миелиновой оболочки (свидетельствующие о незрелости проводящих путей головного мозга) для подбора индивидуальной реабилитационной программы.
4. В созданной базе референсных значений фракционной анизотропии представлены диагностические диапазоны у неврологически здоровых детей и пациентов с церебральными параличами, которые рекомендовано использовать в диагностике постгипоксических состояний.

Список опубликованных работ

1. Мамедъяров А. М., Намазова-Баранова Л.С., Ермолина Ю.В., Аникин А.В., Маслова О.И., Каркашадзе М.З., Клочкова О.А. «Возможности оценки моторных и

сенсорных проводящих путей головного мозга с помощью диффузионно-тензорной трактографии у детей с ДЦП». Вестник РАМН. 2014; 9–10: 70–76.

2. Ермолина Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Мамедъяров А.М., Аникин А.В., Каркашадзе М.З. «Применение диффузионно-тензорной трактографии в оценке моторных и сенсорных проводящих путей у детей с церебральным параличом». XVIII Конгресс педиатров России с международным участием: "Актуальные проблемы педиатрии" Москва, 13-15 февраля 2015г. Материалы конференции; с. 136.

3. Ермолина Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Мамедъяров А.М., Аникин А.В., Каркашадзе М.З. «Клинико-визуализационные параллели неврологического дефицита у детей с церебральными параличами». XIX Конгресс педиатров России с международным участием: "Актуальные проблемы педиатрии" Москва, 12-14 февраля 2016 г. Материалы конференции; с. 101.

4. Ермолина Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Мамедъяров А.М., Аникин А.В., Маслова О.И. «Количественная и качественная оценка проводящих путей с помощью диффузионно-тензорной МРТ и трактографии у детей с церебральными параличами». Российский педиатрический журнал. 2016; 19 (2): 68-74.

5. Ермолина Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Мамедъяров А.М., Аникин А.В., Маслова О.И. «Роль диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии и трактографии в диагностике структурных повреждений головного мозга у детей с церебральными параличами». Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (2): 141-147.

Список сокращений

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

ДЦП – детский церебральный паралич

ЗТЛ – задняя таламическая лучистость

КСТ – кортикоспинальный тракт

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТ – мозолистое тело

ПЦИ – постцентральная извилина

СКД – средний коэффициент диффузии

ФА – фракционная анизотропия

ЦНС – центральная нервная система

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

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

Фракционная анизотропия	Возраст (годы)	Группа неврологически здоровых детей	Спастические формы ДЦП		
			гемипарез	диплегия	тетрапарез
ножки мозга	1,5-4	0,50±0,08	0,3±0,06	0,32±0,05	0,26±0,07
	5-10	0,51±0,1	0,33±0,07	0,34±0,07	0,32±0,07
	11-17	0,54±0,06	0,34±0,08	0,44±0,06	0,34±0,06
заднее бедро внутренней капсулы	1,5-4	0,52±0,02	0,4±0,06	0,45±0,1	0,38±0,08
	5-10	0,60±0,03	0,42±0,08	0,47±0,06	0,43±0,06
	11-17	0,65±0,05	0,46±0,05	0,48±0,07	0,44±0,07
таламус	1,5-4	0,25±0,06	0,22±0,05	0,2±0,05	0,23±0,06
	5-10	0,30±0,04	0,24±0,05	0,26±0,06	0,24±0,05
	11-17	0,31±0,04	0,25±0,05	0,3±0,04	0,26±0,04
задняя таламическая лучистость	1,5-4	0,38±0,06	0,34±0,06	0,3±0,06	0,32±0,06
	5-10	0,47±0,04	0,42±0,07	0,34±0,08	0,33±0,09
	11-17	0,56±0,06	0,38±0,05	0,42±0,06	0,37±0,07
постцентральная извилина	1,5-4	0,35±0,04	0,28±0,06	0,29±0,07	0,28±0,08
	5-10	0,42±0,04	0,29±0,08	0,36±0,07	0,3±0,06
	11-17	0,52±0,09	0,42±0,09	0,44±0,06	0,38±0,07
коллено мозолистого тела	1,5-4	0,71±0,04	0,54±0,05	0,5±0,15	0,56±0,1
	5-10	0,74±0,05	0,57±0,1	0,65±0,1	0,58±0,08
	11-17	0,8±0,06	0,65±0,07	0,76±0,06	0,65±0,07
валик мозолистого тела	1,5-4	0,71±0,06	0,63±0,08	0,51±0,06	0,42±0,1
	5-10	0,76±0,04	0,64±0,08	0,55±0,14	0,52±0,1
	11-17	0,78±0,04	0,73±0,1	0,74±0,07	0,62±0,08