

ШТЕНЦЕЛЬ
РЕГИНА ЭДУАРДОВНА

КОМПЛЕКСНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В
ДИАГНОСТИКЕ СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕВОЧЕК С ОЛИГОМЕНОРЕЕЙ

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
Труфанов Геннадий Евгеньевич

Официальные оппоненты: Поздняков Александр Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой медицинской биофизики ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный педиатри-
ческий медицинский университет» Минздрава
России

Кротенкова Марина Викторовна
доктор медицинских наук, заведующая отделом
лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр
неврологии»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский госу-
дарственный медицинский университет им. акад.
И.П. Павлова» Минздрава России

Защита состоится «___» _____ 2024 г. в ___ час на заседании
диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-
Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института имени А.Л. Поленова
и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В структуре общей гинекологической заболеваемости среди подростков нарушения менструального цикла являются наиболее распространенными и составляют от 6 до 65% (Клинические рекомендации аменорея и олигоменорея, 2021; Сандакова Е.А., Жуковская И. Г., 2022; Дели А.Д. и соавт., 2023; Никитина И.Л. и соавт., 2024). При этом отмечается тенденция к увеличению удельного веса заболеваний репродуктивной системы: более чем на 40% за последние 10 лет (Паренкова И. А. и соавт., 2020).

Нормальная продолжительность цикла у девочек-подростков составляет 21-45 дней, но в первые 2 года после менархе циклы обычно нерегулярны, и многие из них являются ановуляторными из-за незрелости гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (Хащенко Е.П. и соавт., 2018; Чеботарева Ю.Ю., Петров Ю.А., 2021; Уварова Е.В. и соавт., 2021; Адилова Г.Р., 2024; Russman B. et al., 2024). Средний возраст первой менструации составляет 12-13 лет, и чаще всего через 2-3 года после менструации циклы становятся овуляторными, что приводит к их нормализации. Нарушение менструального цикла у девочек через 1 год после наступления менархе, при котором его длительность составляет более 45 дней или частоту менструаций менее 9 в год, принято считать олигоменорей (Захаренкова Т.Н. и соавт., 2017; Клинические рекомендации: Аменорея и олигоменорея, 2021; Сандакова Е.А., Жуковская И.Г., 2022; Klein D. et al., 2019).

Однако незрелость гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси – не единственная причина олигоменореи у девочек, поэтому необходима дифференциальная диагностика с другими заболеваниями (Уварова Е.В. и соавт., 2021; Адилова Г.Р., 2024; Russman B. et al., 2024). Считается, что менструальные циклы, продолжающиеся более 90 дней в первый год после менархе или более 45 дней в последующие годы, а также аменорея до 16 лет или вторичная аменорея требуют диагностики, с особым акцентом на синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

По разным причинам, истинная распространенность олигоменореи в настоящее время до конца не ясна, по причине позднего или нерегулярного обращения к гинекологу и недооценкой проблемы пациентками и врачами специалистами: участковыми педиатрами и эндокринологами (Елесина И.Г., 2017; Захаренкова Т.Н. и соавт., 2017; Клинические рекомендации Аменорея и олигоменорея, 2021; Колода О.А. и соавт., 2021; Андреева В.О. и соавт., 2022; Сандакова Е.А., Жуковская И.Г., 2022).

Поскольку менструальный цикл считается биологическим маркером общего состояния здоровья девочек-подростков, которые являются репродуктивным потенциальном населения страны и будущими матерями, своевременная диагностика и лечение нарушений менструального цикла в подростковом периоде является актуальной проблемой (Симаходский А.С., Ипполитова М.Ф., 2019; Андреева В.О. и соавт., 2022; Сандакова Е.А., Жуковская И. Г., 2022; Адилова Г.Р., 2024; The American College of Obstetricians and Gynecologists. Women's health care physicians, 2015).

Степень разработанности темы

В настоящее время для диагностики олигоменореи используют клинико-лабораторные и лучевые методы диагностики – ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) (Клинические рекомендации Аменорея и олигоменорея, 2021; Егорова И.Ю. и соавт., 2023; Klein D. et al., 2019; Gottschewsky N. et al., 2024).

Применение УЗИ позволяет визуализировать патологические изменения в брюшной полости и полости малого таза; традиционные методики МРТ – диагностировать или исключить объемные образования хиазмально-селлярной области, аномалии развития малого таза и головного мозга (Иванова Л.А., 2017; Жуковец И.В. и соавт., 2018; Колода Ю.А. и соавт., 2021; Фролова Т. М. и соавт., 2023; Martire F. G. et al., 2024). Основным недостатком описанных лучевых методов является невозможность получения данных о функциональных изменениях головного мозга.

Существующие в настоящее время методики нейровизуализации, включающие функциональную МРТ позволяют выявить как структурные так и функциональные изменения в головного мозга (Пирадов М.А. и соавт., 2015; Кротенкова М.В. и соавт., 2017; Поздняков А.В. и соавт., 2020; Макаров Л.М. и соавт., 2021; Кремнева Е.И. и соавт., 2022; Pletzer V. et al., 2023; Vandewouw M. et al., 2023; Russman V. et al., 2024).

Некоторые зарубежные авторы активно исследуют применение функциональной МРТ в диагностике заболеваний репродуктивной системы (Comasco E., Sundström-Poromaa I., 2015; Dubol M. et al., 2021; Pletzer V., et al, 2023; Russman V. et al., 2024). В этих исследованиях подтверждается, что результаты нейровизуализации свидетельствуют об истинных изменениях в структуре и функциях мозга в результате гормональных колебаний в течение менструального цикла.

Однако, в настоящее время, в литературе встречаются единичные исследования о применении структурной и функциональной МРТ головного мозга у девочек-подростков с олигоменореей (Blanton R. et al., 2012; Dubol M. et al., 2021). Следует отметить, что генез заболевания при нормогонадотропной нормопро-лактинэми-

ческой эутириодной олигоменореей остается до конца не выясненным, что не позволяет разработать оптимальную тактику ведения данных пациенток.

Также остается открытым вопрос о разработке методики МРТ, которая будет включать в себя использование новейших технологий визуализации и определение состояния взаимосвязей головного мозга для более точной диагностики и оптимизации стратегии лечения.

Таким образом актуальность данной проблемы обусловлена несколькими причинами, такими как высокая распространённость олигоменореи, недооценка проблемы самими пациентками, их родителями и врачами педиатрами, а также не специфичностью клинических проявлений, сложностью дифференциальной диагностики, отсутствием патогномичных клинико-лабораторных показателей и неоднозначностью результатов традиционных методов лучевой диагностики.

Цель исследования

Улучшение диагностики функциональных и структурных изменений головного мозга у девочек с нормогонадотропной нормопролактинэмической эутириодной олигоменореей с учетом данных комплексной МРТ до и после лечения с построением коннектома головного мозга.

Задачи исследования

1. Изучить структуру гинекологической заболеваемости у девочек-подростков, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России с 2019 по 2022 годы, для оценки роли лучевых методов исследования ЦНС в установлении причины менструальной дисфункции.

2. Разработать методику комплексной МРТ для одновременного получения данных о структурных и функциональных изменениях головного мозга у девочек с регулярным менструальным циклом и у пациенток с олигоменореей.

3. Определить магнитно-резонансную (МР)-семиотику функциональных изменений головного мозга у девочек с нормальным менструальным циклом и у пациенток с олигоменореей.

4. Оценить динамику функциональных изменений головного мозга у девочек в течение нормального менструального цикла и у пациенток с олигоменореей после лечения.

Научная новизна исследования

Впервые разработана методика комплексной МРТ головного мозга с использованием различных импульсных последовательностей и функциональной МРТ в состоянии покоя (фМРТп), применение которой позволило одновременно получить статистически достоверные данные о структурных и функциональных

изменениях головного мозга у девочек-подростков с нормальным менструальным циклом ($p\text{-FDR corrected} < 0,05$, difference fol> lut) и у пациенток с олигоменореей ($p\text{-uncorrected} < 0,001$, difference oligo >norma).

Доказано, что у девочек с нормальным менструальным циклом нейровизуализационная семиотика функциональных изменений головного мозга различна в зависимости от его фазы. Так же выявлено, что при фМРТп в течение нормального менструального цикла происходит усиление и ослабление функциональной активации в основных рабочих сетях головного мозга, таких как: сеть пассивного режима работы, сенсомоторная и зрительная сети (difference fol>lut, порог кластера: $p < 0,05$ размер кластера с поправкой $p\text{-FDRcorrected}$; порог вокселя: $< 0,001$ $p\text{-uncorrected}$).

Установлены паттерны функциональной коннективности (ФК) головного мозга, отражающие патологическую реорганизацию головного мозга при олигоменорее у девочек-подростков ($p\text{-uncorrected} < 0,001$, difference oligo >norma).

Применение фМРТп позволило определить постепенное восстановление ФК головного мозга на фоне восстановления менструальной функции у девочек-подростков с олигоменореей в анамнезе ($p\text{-FDRcorrected} < 0,01$, difference oligo >norma).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты группового анализа данных фМРТп методом ROI-to-ROI в группе девочек с нормальным менструальным циклом показали статистически значимые различия между фолликулярной и лютеиновой фазами ($p\text{-FDR corrected} < 0,05$, difference fol> lut). Также в течение нормального менструального цикла выявлено статистически значимое повышение и понижение активации анатомически независимых друг от друга зон головного мозга, входящих в состав основных рабочих сетей, а именно сети пассивного режима работы мозга, сенсомоторной и зрительной сетей (difference fol>lut, порог кластера: $p < 0,05$ размер кластера с поправкой $p\text{-FDRcorrected}$; порог вокселя: $< 0,001$ $p\text{-uncorrected}$).

Межгрупповой анализ данных фМРТ покоя методом ROI-to-ROI у девочек с нормальным менструальным циклом и олигоменореей показали статистически значимые различия в ФК головного мозга (при нулевой гипотезе, что девочки с олигоменореей в момент исследования находятся в вечной фолликулярной фазе) ($p\text{-uncorrected} < 0,001$, difference oligo >norma).

Таким образом, доказано, что на фоне олигоменореи происходит реорганизация коннектома головного мозга на внутри и межполушарном уровнях между зонами головного мозга, анатомически не связанными между собой, но связанными функционально.

Результаты проведенного исследования дополняют понимание механизмов нейропластичности головного мозга под действием эндогенных половых гормонов в течение нормального менструального цикла и при олигоменореи. Локализация выявленных изменений наглядно демонстрирует действие эндогенных половых гормонов на области головного мозга, отвечающие за когнитивные функции, внимание и эмоциональное поведение.

На основании результатов исследования разработан клинический алгоритм выполнения комплексной МРТ девочкам с функциональными нарушениями репродуктивной системы, который может быть использован в практике врачами педиатрами, детскими гинекологами-эндокринологами и психологами при планировании лечебных и реабилитационных мероприятий.

Полученные данные о реорганизации коннектома головного мозга под действием эндогенных половых гормонов могут быть использованы врачами-нейрофизиологами в качестве дополнения и расширения фундаментальных знаний в области нейропластичности головного мозга, о механизмах регуляции и нарушения менструального цикла.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Клинический отбор пациентов осуществляли на базе детского гинекологического отделения детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Объектом исследования являлись девочки-подростки возрастом до 18 лет включительно, разделенные на две группы:

- контрольная: девочки 1 группы здоровья с регулярным менструальным циклом;
- исследования: девочки с нормогонадотропной нормопролактинэмической эутиреоидной олигоменореей.

Предмет исследования – постпроцессинговая обработка МР-данных с помощью программного обеспечения CONN TOOLBOX на базе MatLab с последующим выявлением функциональных изменений головного мозга у девочек с нормальным менструальным циклом и олигоменореей.

Исследование является проспективным когортным по типу «случай-контроль», соответствует принципам доказательной медицины и клинико-диагностическим методам, включая сбор, анализ и обработку данных в соответствии с нормами научных исследований.

Методы и дизайн исследования

Исследование было разделено на четыре основных этапа:

1 этап. Анализ существующих данных по проблеме, включая изучение отечественной и зарубежной литературы.

2 этап. Работа с участницами исследования, которая включала:

– клиническая оценка статуса репродуктивной системы: сбор анамнеза и проведение гинекологического осмотра, биохимические и гормональные анализы, ультразвуковое исследование;

– получение информированного согласия от участниц;

– проведение комплексной МРТ головного мозга до начала лечения у девочек с олигоменореей (первая временная точка) и здоровых девочек в две фазы менструального цикла с использованием T1-, T2-взвешенных изображений (ВИ), TIRM (FLAIR), MPRAGE на томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл.

3 этап. Выполнение функциональной МРТ головного мозга в состоянии покоя через 3 и 6 месяцев после лечения у девочек с олигоменореей (вторая и третья временные точки), а также в обе фазы менструального цикла.

4 этап. Проведение постпроцессинга и статистического анализа данных фМРТп, включая оценку динамических изменений и сравнение с контрольной группой.

Положения, выносимые на защиту

1. Ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости у девочек-подростков занимают функциональные нарушения менструального цикла (на примере статистического анализа в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России).

2. Комплексная МРТ позволяет выявить структурные и функциональные изменения головного мозга у девочек с олигоменореей, что статистически достоверно отражает связь между нарушением менструального цикла и изменением функциональной активности головного мозга в состоянии покоя (p -uncorrected $< 0,001$, difference oligo $> \text{norma}$).

3. При олигоменорее наблюдается изменение функциональной активности головного мозга как в гормонозависимых областях, так и в зонах, отвечающих за когнитивные способности, память, визуальное и чувственное восприятие, а также внимание (difference fol $> \text{lut}$, порог кластера: $p < 0,05$ размер кластера с поправкой p -FDRcorrected; порог вокселя: $< 0,001$ p -uncorrected).

4. Несмотря на клиническое восстановление менструальной функции у девочек с олигоменореей могут сохраняться паттерны ФК головного мозга, отражающие незавершенность процесса восстановления менструальной функции в высших отделах

ЦНС, что может служить прогностическим признаком рецидива заболевания. (p -FDRcorrected $<0,001$, difference oligo $>$ norma).

Степень достоверности и апробация диссертационной работы

Степень достоверности результатов проведенного исследования обеспечивается достаточно большой и репрезентативной выборкой ($n=2021$), использованием комплексного статистического анализа с установленным доверительным интервалом ($p<0,05$), применением современных методов медицинской нейровизуализации и постпроцессинговой обработкой данных, включая проведение внутригруппового и межгруппового анализов. На основании полученных данных были сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации.

Материалы диссертационного исследования были представлены и обсуждены на научно-практических мероприятиях, включая Всероссийские конференции: «Высокие технологии в гинекологии детского и раннего репродуктивного возраста» (СПб., 2022, 2024); Лучевая диагностика в перинатологии и педиатрии (СПб., 2022); Оттовские чтения (СПб., 2022); Поленовские чтения (СПб., 2023, 2024); заседаниях Санкт-Петербургского радиологического общества (СПб., 2023, 2024), а также на международных конгрессах: конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (М., 2023) и Невский радиологический форум (СПб., 2022, 2023, 2024).

Апробация работы проведена на заседании Проблемной комиссии «Нейронауки» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от «17» мая 2024 года, протокол №9-2024.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из которых 2 публикации в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в работу: отделения МРТ, а также используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса»; рентгеновского отделения ФГБУ «Северо-западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова ФМБА России»; отделения функциональной и лучевой диагностики с кабинетами КТ и образовательный процесс кафедры современных методов диагностики и радиолучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-

Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Кроме того, полученные данные применяются детскими гинекологами для планирования лечебно-диагностических и профилактических мероприятий у пациенток с олигоменореей.

Личный вклад автора

Ученый-исследователь вместе с научным руководителем разработали тему и план диссертации, а также основные ее идеи и содержание на основе многолетних исследований. Тема диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования были самостоятельно сформулированы и обоснованы автором. Лично автором была создана электронная база данных пациентов.

В процессе исследования диссертант лично выполнил комплексную МРТ головного мозга 74 пациенткам в трех временных точках с последующим анализом полученных данных с применением специализированного программного обеспечения CONN TOOLBOX на базе MatLab.

Личный вклад автора в изучение литературы, сбор, обобщение, анализ полученных данных и написание диссертации – 100%.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, главы с описанием пациентов и методов исследования, заключение и выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 59 отечественных и 105 зарубежных источников. Данная работа содержит в себе 22 таблицы и 28 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика обследованных пациентов

Проспективный анализ 2021 историй болезни девочек, проходивших обследование и лечение в детском гинекологическом отделении Клиники материнства и детства ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с 2019 по 2022 годы.

Отбор пациенток в соответствии с клиническими диагнозами, соответствующими функциональным нарушениям репродуктивной системы (ФНРС), были поставлены в 1264 (66%) случаях. К этой группе отнесены все случаи, с соответствующими диагнозам МКБ-10 N91.1, N91.3, N91.4, N92.

По результатам проведенного анализа, из 76 девочек группы N91, у которых не было выявлено структурных патологий ЦНС, были отобраны 35 с диагнозом:

нормогонадотропная нормопрولاктинемическая эутиреоидная олигоменорея для проведения фМРТп. Все пациентки, принимавшие участие в исследовании, получали консервативное лечение, включающее гестагены (курсом на 3 месяца) и витаминные препараты.

В группу контроля включены 39 условно здоровых девочек – добровольцев соответствующего возраста.

Средний возраст всех обследованных пациенток составил 16,2 лет (± 1.27), индекс массы тела 20.7 (± 2.84). Средний возраст девочек из группы контроля и группы исследования совпадал и составил 16 лет. Средний индекс массы тела у девочек в группе исследования составил 19, а в группе контроля 21.

Таким образом, статистически значимых различий между пациентками из группы контроля и исследования по возрасту и индексу массы тела не было.

Методика комплексной МРТ головного мозга

Всем исследуемым была проведена комплексная МРТ на томографе 1,5 Тесла. Дизайн МРТ-исследования представлен на рисунке 1.

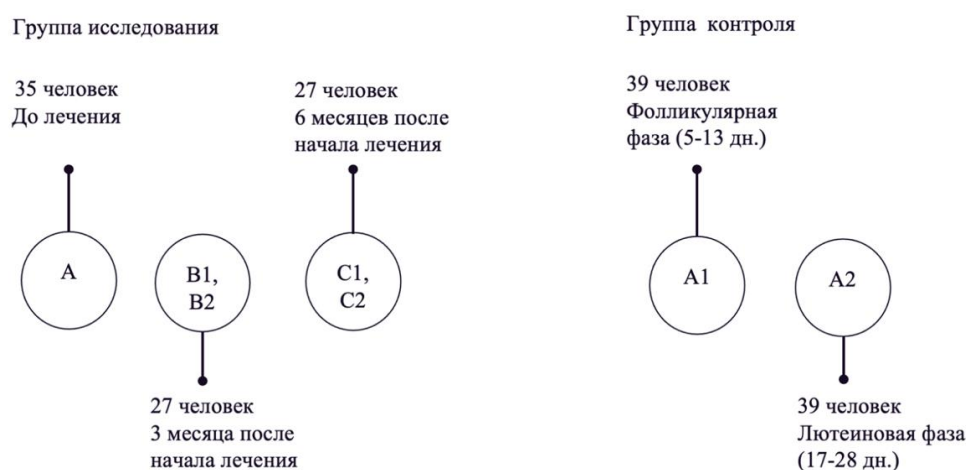


Рисунок 1 – Дизайн выполнения исследования

Примечание: за норму принята продолжительность менструального цикла 28 дней. Числовое обозначение 1 – соответствует фолликулярной фазе менструального цикла с 5 по 13 день; 2 – соответствует лютеиновой фазе менструального цикла с 17 по 25 день; 1-4 дни менструального цикла приняты за дни менструации, 14-15 дни приняты за дни овуляции и потому исключены для исследования

Методика функциональной МРТ головного мозга в покое

При выполнении фМРТп всем обследуемым давалась устная инструкция: при проведении исследования необходимо лежать с закрытыми глазами, но не засыпать. С целью снижения амплитуды произвольных движений, а также для снижения уровня шума голову фиксировали специальными наушниками.

Параметры сканирования фМРТп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные данные параметров последовательности BOLD

Параметр BOLD	Значение
Время сканирования, мин	6:08
Размер вокселя, мм ³	3,7x3,7x5,0
TR	3000 (мс)
TE	50 (мс)
Матрица	64x100
Геометрические данные	Поле обзора: 192 (мм), срезов: 21, толщина среза: 5,0 (мм), угол поворота: 90 градусов

Постпроцессинг и статистическая обработка результатов

Статистическая обработка и анализ полученных результатов фМРТп проводили с помощью программного обеспечения CONN v.22a – Functional connectivity toolbox на базе SPM (Statistical Parametric Mapping) – статистическое параметрическое картирование, которое относится к построению и оценке пространственно расширенных статистических процессов, используемых для проверки гипотез о данных функциональной визуализации и позволяет провести многокомпонентный анализ функциональной коннективности головного мозга, отображает сходства характеристик функциональной активности у анатомических не связанных зон головного мозга.

Проводился двухэтапный статистический анализ полученных данных фМРТп, позволяющий определить статистически значимые различия ($p < 0,05$). Были использованы два вида анализа, а именно анализ, основанный на выявлении связей между заранее определенными точками (ROI-to-ROI, region of interesting) и анализ независимых компонент (Independent component analysis (ICA)).

Так же статистический анализ был разделен на два уровня. Первый уровень – это индивидуальный анализ, в ходе которого выбираются определенные области интереса для оценки функциональных связей. На данном этапе возможно проведение анализа независимых компонент (ICA).

Статистический анализ второго уровня – внутригрупповой и межгрупповой анализ, который включает использование непараметрической статистики для кластерного анализа. Этот подход основывался на методах анализа перестановок и рандомизации, известных также как пространственная парная кластеризация (Spatial Pairwise Clustering, SPC) (Zalesky A., 2012). На данном этапе возможен анализ с использованием методов оценки низкоуровневой корреляции по зонам интереса.

Чтобы определить кластеры, представляющие ценность, использовали анализ с рандомизацией и перестановками параллельно с комбинацией p -unc, $p < 0,01$ на

ожидаемую долю ложных отклонений (FDR) $p < 0,05$ (p -FDRcorrected) для выбора значимых результирующих кластеров (кластеры с большей «массой», чем ожидалось бы при нулевой гипотезе).

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У ДЕВОЧЕК С
НОРМАЛЬНЫМ МЕНСТРУАЛЬНЫМ ЦИКЛОМ И ОЛИГОМЕНОРЕЕЙ
Результаты применения лучевых методов исследования в диагностике патологии
ЦНС у девочек с нарушениями менструального цикла

Проведен проспективный анализ 2021 историй болезни девочек, проходивших обследование и лечение в период с 2019 по 2022 годы в детском гинекологическом отделении Клиники материнства и детства ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Отбор пациенток проводили в соответствии с клиническими диагнозами, соответствующими ФНРС, которые были поставлены в 1264 (66%) случаях. К этой группе отнесены все случаи, соответствующие диагнозам МКБ-10 N91.1, N91.3, N91.4, N92.

В зависимости от характера нарушения менструальной функции пациентки разделены на две группы:

- группа N92 включила 417 подростков с обильными и частыми менструациями;
- группа N91 – 519 человек с редкими менструациями, с диагнозами, соответствующими кодам МКБ-10 N91.1, N91.3, N91.4.

Критериями исключения было наличие сопутствующих эндокринных заболеваний, истинных опухолей гениталий, выявление воспалительных гинекологических заболеваний.

Из 2021 госпитализированных в отделение пациенток с ФНРС было 1264 (66%) девочки. Изучение структуры ФНРС показало, что с обильными, частыми и нерегулярными менструациями (N92) было 417 (20,6%) девочек; число больных с редкими менструациями составило 519 человек (41% из 1264), в том числе с первичной олигоменореей (N91.3) – 240 (46,3%), вторичной олигоменореей (N91.4) – 153 (29,5%), с вторичной аменореей (N91.1) – 126 (24,2%) пациенток.

Лучевые методы диагностики были применены у 380 (18,8%) пациенток с ФНРС, из них 222 (58,4%) девочкам была проведена краниография турецкого седла и 158 (41,6%) – МРТ головного мозга, прицельно хиазмально-селлярной области.

В группе N92 – краниография проведена 76 (34%) девочкам, в группе N91 – 146 (66%) пациенткам, в том числе с первичной олигоменореей (N91.3) – 65 (44,5%), вторичной олигоменореей (N91.4) – 54 (37%), вторичной аменореей (N91.1) – 27

(18,5%). По результатам краниографии косвенные признаки пустого турецкого седла были выявлены всего у 5 (2,3%) пациенток обеих групп. В последующем у 4 из них диагноз был подтверждён с помощью МРТ.

МРТ хиазмально-селлярной области была проведена 158 (42%) пациенткам, в том числе 47 (11,3%) из 417 в группе N92 и 111 из 519 (31,3%) группы N91. В связи с крайне низкой информативностью краниографии потребность в применении МРТ была втрое выше у девочек с группы N91 ($\chi^2_{N92-N91} = 11,5$; $p < 0,05$).

Органическая патология хиазмально-селлярной области выявлена у 35 (31,5%) группы N91 ($\chi^2_{N92-N91} = 2,2$; $p = 0,131$). То есть, что при МРТ не было выявлено каких-либо структурных изменений ЦНС у 76 (68,5%) девочек группы N91. Можно предположить, что причина ФНРС у этой категории пациенток связана с расстройством регуляторной функции ЦНС.

Сравнительный анализ информативности краниографии и МРТ показал, что патология выявлена в 5 (2,3%) из 222 случаев при краниографии, и в 60 (37,9%) из 158 случаев МРТ ($\chi^2_{\text{ТКГ-МРТ}} = 29,9$ $p < 0,05$).

Исходя из приведенных данных можно заключить, что краниография как метод исследования ЦНС у девочек с ФНРС отличается крайне низкой информативностью. По сравнению с МРТ выявляли органическую патологию ЦНС методом краниографии у девочек с ФНРС почти в 17 раз реже. Этот факт ставит под сомнение целесообразность использования краниографии при обследовании этой категории пациенток.

Результаты анализа данных функциональной МРТ головного мозга у девочек с нормальным менструальным циклом

Всего обследовано 39 девочек с нормально протекающим менструальным циклом в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла.

Результаты группового анализа данных фМРТп методом ROI-to-ROI в группе девочек с нормальным менструальным циклом показали статистически значимые различия между фолликулярной и лютеиновой фазами (p - FDR corrected $< 0,05$, difference fol > lut) (Таблица 2, Рисунок 2).

Таблица 2 – Усиление и ослабление функциональной связности между различными зонами головного мозга у девочек с регулярным менструальным циклом в фолликулярную фазу по сравнению с лютеиновой

Области головного мозга	T	p-FDR	p-FWE
Лингвальная сеть (нижняя лобная извилина) слева – Нижняя лобная извилина (треугольная часть) справа	9.73	0.000026	0,049552
Средняя височная извилина (височно-затылочный отдел) слева – Средняя височная извилина (передний отдел) слева	11.94	0.000007	0,029235
Средняя височная извилина (задние отделы) справа – Дорсальная сеть внимания (кора внутритеменной борозды) слева	9.35	0.000033	0,049552
Латеральная затылочная кора (верхние отделы) справа – Латеральная затылочная кора (верхние отделы) слева	-21.20	0.000000	0,001748
Латеральная затылочная кора (верхние отделы) справа – Сеть пассивного режима работы (теменная область) слева	-13.91	0.000002	0,015666
Латеральная зрительная сеть слева – Затылочный полюс справа	-9.65	0.000027	0,049552
Латеральная зрительная сеть справа – Сеть пассивного режима работы (теменная область) справа	-9.92	0.000023	0,049552
Сеть пассивного режима работы (теменная область) справа – Латеральная затылочная кора (верхние отделы) слева	-9.46	0.000031	0,049552
Сеть пассивного режима работы (теменная область) справа – Сеть пассивного режима работы (теменная область) слева	-10.86	0.000012	0,041327

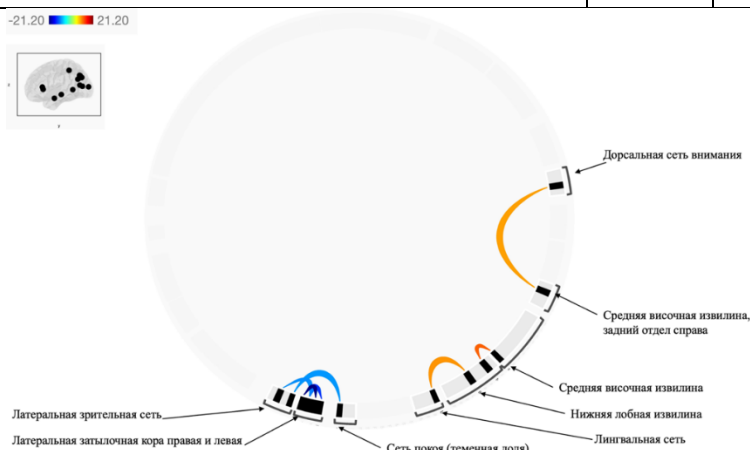


Рисунок 2 – Коннектограмма усиления и ослабления функциональной связности головного мозга у девочек с нормальным менструальным в фолликулярную фазу по сравнению с лютеиновой

Оттенками красного картировано усиление, оттенками синего ослабление функциональной связи (difference fol > lut, p-FDR corrected < 0,05).

Примечание: градация цвета от оранжевого до красного и от голубого до синего отражает силу функциональной связности.

Таким образом, достоверно подтверждается, что в течение нормального менструального цикла происходит реорганизация ФК головного мозга под влиянием эндогенных половых гормонов, в том числе гормоны оказывают влияние на функциональную активность областей головного мозга, отвечающих за когнитивные способности и внимание.

При анализе данных функциональной МРТ покоя с применением методики построения карт коннективности на основе независимых компонент (ICA), в течение нормального менструального цикла достоверно была выявлена активация сети пассивного режима работы, сенсомоторной и зрительной сетей (difference fol>lut, порог кластера: $p < 0,05$ размер кластера с поправкой $p\text{-FDR}_{corrected}$; порог вокселя: $< 0,001$ $p\text{-uncorrected}$).

Следовательно, значимыми являются зоны изменения активации в сети пассивного режима работы – ICA5 и ICA14, в сенсомоторной сети – ICA18, в зрительной сети – ICA16.

Полученные данные, вероятнее всего, обусловлены эндогенным воздействием стероидных половых гормонов на соответствующие структуры и рабочие сети головного мозга, что проявляется при функциональной МРТ в покое в виде усиления и/или ослабления функциональных связей между ними.

Результаты межгруппового анализа данных функциональной МРТ головного мозга у девочек с нормальным менструальным циклом и олигоменореей до лечения

Межгрупповой анализ данных фМРТ покоя с применением методики постпроцессинга ROI to ROI у девочек с нормальным менструальным циклом в фолликулярную фазу и с олигоменореей до лечения (при нулевой гипотезе, что девочки с олигоменореей в момент исследования находятся в вечной фолликулярной фазе) показали статистически значимые различия в коннективности ($p\text{-uncorrected} < 0,001$, difference oligo >norma) (Таблица 3, Рисунок 3).

Таблица 3 – Усиление и ослабление функциональной коннективности между различными зонами мозга у девочек с олигоменореей до лечения по сравнению с девочками с нормальным менструальным циклом в фолликулярную фазу

Области головного мозга	T	p-unc	p-FDR
1	2	3	4
Височная фузиформная кора (задний отдел) слева – Околопоясная извилина слева	-4.19	0.000691	0.971042
Затылочная фузиформная извилина справа – Лингвальная сеть (задняя верхняя височная извилина) слева	-4.14	0.000769	0.971042

1	2	3	4
Затылочная фузиформная извилина справа – Угловая извилина слева	-4.23	0.000631	0.971042
Мозжечок (ножка 1) справа – Супрамаргинальная извилина (задняя область) справа	-4.44	0.000408	0.971042
Нижняя лобная извилина (покрышечная часть) слева – Таламус слева	-4.08	0.000870	0.971042
Верхняя теменная доля слева – Средняя височная извилина (височно-затылочная часть) справа	4.05	0.000932	0.971042
Нижняя височная извилина (височно-затылочная часть) справа – Мозжечок (III) справа	4.15	0.000753	0.971042

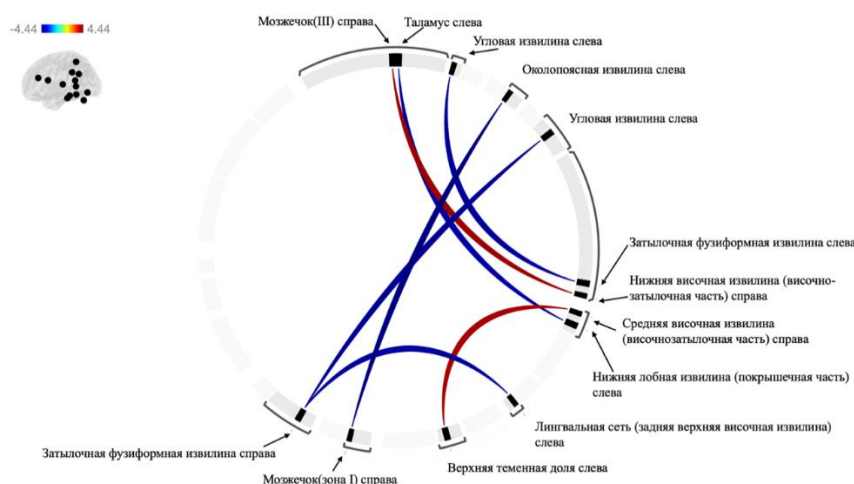


Рисунок 3 – Коннектограмма усиления и ослабления функциональной связности между различными зонами головного мозга у девочек с олигоменореей до лечения

Красным цветом картировано усиление, синим ослабление функциональных связей (difference oligo > norma, p-uncorrected < 0,001)

На фоне олигоменореи происходит реорганизация коннектома головного мозга на внутри и межполушарном уровнях между зонами головного мозга, анатомически не связанными между собой, но связанных функционально.

Результаты межгруппового анализа данных функциональной МРТ головного мозга у девочек с нормальным менструальным циклом и олигоменореей после лечения

Результаты межгруппового анализа данных фМРТ покоя с применением методики ROI to ROI между группами девочек с олигоменореей после лечения в фолликулярную фазу и девочек с нормальным менструальным циклом в фолликулярную фазу показали статистически значимые различия в ФК (p-FDRcorrected < 0,01, difference oligo > norma) (Таблица 4 и Рисунок 4).

Таблица 4 – Усиление ФК между различными зонами головного мозга у девочек с олигоменореей после лечения по сравнению с девочками с нормальным менструальным циклом в фолликулярную фазу

Области головного мозга	T	p-unc	p-FDR
Лобно-теменная сеть (задняя теменная кора) слева – Угловая извилина слева	10.55	0.000000	0.000174
Сеть пассивного режима работы (медиальная префронтальная кора) – Лобно-теменная сеть (задняя теменная кора) слева	7.34	0.000002	0.008525
Мозжечок (IV, V) справа – Мозжечок (VIIb) слева	7.26	0.000002	0.008525

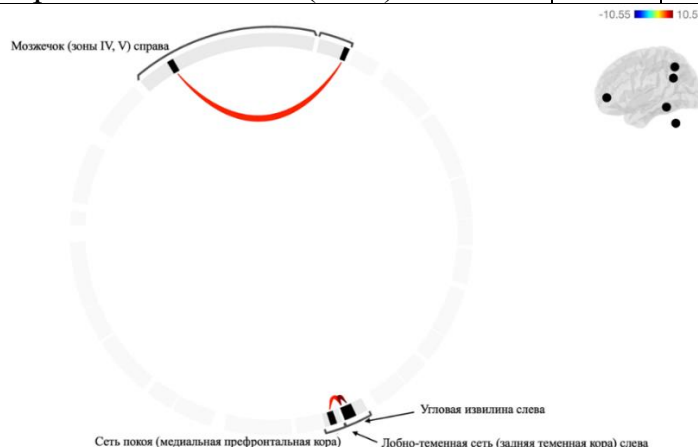


Рисунок 4 – Коннектограмма усиления функциональной связанности между областями головного мозга связанности у девочек с олигоменореей после лечения в фолликулярную фазу по сравнению с девочками с нормальным менструальным циклом в фолликулярную фазу

Оттенками красного картировано усиление функциональной связанности. Градация цвета от красного до бордового отражает силу функциональной связи ($p\text{-FDR}_{\text{corrected}} < 0,01$, difference oligo > norma)

Описанные паттерны ФК отражают восстановление функциональных связей головного мозга на фоне восстановления менструального цикла у девочек с олигоменореей и, что важно, отсутствие функциональной связи в области таламусов, что ранее отмечалось при олигоменорее. Однако отмечается сохранение повышенной функциональной коннективности между лобно-теменной сетью и сетью пассивного режима работы, а также между различными зонами мозжечка.

Результаты межгруппового анализа данных фМРТп методом ROI-to-ROI между группами девочек с олигоменореей после лечения в лютеиновую фазу и девочек с нормальным менструальным циклом в лютеиновую фазу также показали статистически значимые различия в коннективности ($p\text{-FDR}_{\text{corrected}} < 0,001$, difference oligo > norma), что отражает реорганизацию коннектома головного мозга на фоне восстановления менструального цикла и появления лютеиновой фазы.

Из данного алгоритма следует, что девочкам с ФНРС рекомендуется выполнять комплексное МРТ головного мозга, включая прицельное тонкосрезовое исследование хиазмально-селлярной области с динамическим внутривенным контрастированием. При выявлении патологии хиазмально-селлярной области девочки должны быть направлены на консультацию к эндокринологу/нейрохирургу. При отсутствии структурных изменений головного мозга и гипофиза пациенткам рекомендуется проведение фМРТп, которая может быть выполнена одновременно со структурной визуализацией. По результату комплексной МРТ с учетом данным фМРТп врачом гинекологом назначается соответствующая терапия.

Следующим этапом является проведение контрольной фМРТп в процессе динамического наблюдения, а именно через 3 и 6 месяцев после курса медикаментозной терапии с проведением сравнительного анализа с данными первичной фМРТ. При выявлении положительной динамики рекомендуется клиническое наблюдение врачом гинекологом и психологом/психотерапевтом, с возможным проведением когнитивно-поведенческой терапии, а также динамическим проведением фМРТп не менее чем через 6 месяцев. При сохраняющихся патологических изменениях и/или отрицательной динамике рекомендуется повторное проведение комплексной медикаментозной и не медикаментозной терапии, несмотря на клиническое восстановление менструальной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе проведен анализ структуры функциональных нарушений системы репродукции у девочек-подростков и оценена роль лучевых методов исследования ЦНС в установлении причины менструальной дисфункции.

С применением методики фМРТп в состоянии покоя разработана МР-семиотика функциональных изменений головного мозга у девочек с нормальным менструальным циклом. При этом доказано, что у девочек с нормальным менструальным циклом нейровизуализационная семиотика функциональных изменений головного мозга различна в зависимости от его фазы, что отражает реорганизацию коннектома под действием эндогенных половых гормонов (difference fold > 1.5, p-FDRcorrected < 0,05). Так же установлено, что чувствительными к воздействию эндогенных половых гормонов являются, преимущественно, области головного мозга ответственные за когнитивные функции и эмоции (difference fold > 1.5, p-FDRcorrected < 0,05).

В результате проведенного научного анализа разработана МР-семиотика функциональных изменений головного мозга у девочек с олигоменореей. Так же выявлено, что на фоне олигоменореи у девочек-предростков происходит патологи-

ческая реорганизация коннектома головного мозга, характеризующаяся как усилением, так и ослаблением функциональной коннективности между различными зонами головного мозга (difference oligo > norma, p-uncorrected <0,001).

Применение фМРТп позволило определить постепенное восстановление коннективности между ранее выявленными структурами головного мозга после проведенного лечения на фоне клинического восстановления менструальной функции. Однако, в течение менструального цикла у девочек с олигоменореей в анамнезе сохранялось усиление функциональной коннективности между угловой извилиной слева и лобно-теменной сетью (задняя теменная кора) слева, передней мозжечковой сетью и задней мозжечковой сетью, сетью выявления значимости (передняя поясная кора) и сетью выявления значимости (островок) слева (p-FDRcorrected <0,01, difference oligo > norma). Выявленные изменения, вероятно, могут отражать незавершенность процесса функциональной реорганизации головного мозга на фоне клинического восстановления менструальной функции.

Результаты диссертационной работы могут быть применены в клинической практике врачами педиатрами, детскими гинекологами и психологами при планировании лечебных и реабилитационных мероприятий, а также врачами-нейрофизиологами в качестве дополнения и расширения фундаментальных знаний в области нейропластичности головного мозга и механизмах регуляции и нарушения менструального цикла.

Таким образом, выполнение комплексной МРТ головного мозга до и после лечения у девочек с олигоменореей позволило улучшить диагностику структурных и функциональных изменений головного мозга, путем одновременного получения данных о функциональных и структурных изменениях головного мозга и построить коннектом.

ВЫВОДЫ

1. Функциональные нарушения репродуктивной системы были выявлены у 1264 (66%) девочек, из них наибольшее количество пациенток было с редкими менструациями (N91) - 519 (41%) человек. У подростков с функциональными нарушениями репродуктивной системы информативность традиционной краниографии в выявлении структурных нарушений ЦНС по сравнению с МРТ в 17 раз ниже (χ^2 ТКГ-МРТ =29,9 p <0,05). У 68,5% девочек с олигоменореей проведение традиционной МРТ головного мозга не позволяет определить причину функциональных нарушений репродуктивной системы.

2. Разработанная методика комплексной МРТ головного мозга, включающая в том числе и функциональную МРТ в состоянии покоя, позволяет получить информацию о структурных и функциональных изменениях головного мозга у девочек с регулярным менструальным циклом и с олигоменореей (difference oligo> norma, p-uncorrected <0,001).

3. У девочек с нормальным менструальным циклом нейровизуализационная семиотика изменений головного мозга зависит от его фазы, что отражает нормальную реорганизацию коннектома головного мозга под действием эндогенных половых гормонов (difference fol> lut, p-FDR corrected <0,05). Установлено, что для регулярного менструального цикла характерно изменение активации в сети пассивного режима работы, сенсомоторной и зрительной сетях (difference fol> lut, порог кластера: p <0,05 размер кластера с поправкой p-FDRcorrected; порог вокселя: <0,001 p-uncorrected).

4. Впервые установлено, что при олигоменорее у девочек происходит реорганизация коннектома головного мозга на внутри и межполушарном уровнях. Кроме того, по сравнению с нормальным менструальным циклом, отмечается патологическое изменение функциональной коннективности в областях головного мозга, участвующих в реализации и контроле когнитивных функций, эмоционального поведения (p-uncorrected <0,001, difference oligo> norma).

На фоне клинического восстановления менструаций у девочек с олигоменореей в анамнезе отмечается усиление функциональной коннективности между угловой извилиной слева и задней теменной корой слева, передней и задней мозжечковыми сетями, передней поясной корой и островком слева (p-FDRcorrected <0,01, difference oligo> norma). Выявленные изменения, вероятно, отражают незавершенность процесса функциональной реорганизации головного мозга на фоне клинического восстановления менструальной функции и циклического повышения уровня эндогенных половых гормонов. На основании полученных результатов исследования разработан клинический алгоритм выполнения комплексной МРТ девочкам с функциональными нарушениями репродуктивной системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с функциональными нарушениями репродуктивной системы следует отказаться от выполнения традиционной краниографии и рекомендуется выполнять комплексную МРТ головного мозга, включая тонкосрезовые импульсные последовательности с прицелом на гипоталамо-гипофизарную зону с проведением динамического контрастного усиления.

2. Внедрение в клиническую практику комплексной МРТ головного мозга, включающей и методику функциональной МРТ в состоянии покоя, необходимо для выявления структурных изменений головного мозга и индивидуальной оценки изменений функциональной коннективности при функциональных нарушениях менструального цикла для своевременного определения оптимальной лечебной тактики.

3. При отсутствии положительной МР-динамики на фоне проводимого лечения олигоменореи рекомендовано продолжение комплексной терапии этого состояния, несмотря на клиническое улучшение течения заболевания.

4. Для достоверного специализированного статистического анализа данных функциональной МРТ целесообразно применять плагин CONN-TOOLBOX, работающий на базе MatLab.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Актуальным может являться изучение возможностей функциональной МРТ с парадигмой для оценки функциональных изменений ЦНС на фоне протекания физиологического менструального цикла и олигоменореи, а также МР-морфометрии и МР-спектроскопии в оценке изменения объемных характеристик коры и метаболизма головного мозга у пациенток с регулярным и нарушенным менструальным циклом.

Дальнейшие возможности развития темы диссертационной работы могут быть направлены на разработку информационных технологий Big data и внедрением в научную и клиническую практику систем машинного обучения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Штенцель, Р.Э. Олигоменорея у девочек: диагностические возможности функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга / Р.Э. Штенцель, Г.Е. Труфанов, Н.А. Кохреидзе // Материалы IV Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» – СПб., 2022. – С. 144

2. Штенцель, Р.Э. Роль функциональной магнитно-резонансной томографии в диагностике изменений активности рабочих сетей головного мозга у девочек с олигоменореей / Р.Э. Штенцель // Материалы конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов. – СПб., 2022. – С. 276.

3. Shtentsel, R. Evaluation of functional connectivity patterns of the brain in adolescent girls with oligomenorrhea using resting-state functional MRI / R. Shtentsel, I.

Mashchenko, P. Kozlova et. al. // Abstracts of the 7th Congress of the European Society of Radiology's. – 2023. – online database for electronic scientific exhibits.

4. Штенцель, Р.Э. Задачи и роль методов лучевой диагностики в определении этиопатогенеза нарушений менструальной функции у девочек / Р.Э. Штенцель, Н.А. Кохреидзе // Лучевая диагностика и терапия. – 2023. – № 14 (s). – С. 232.

5. Штенцель, Р.Э. Паттерны функциональной коннективности головного мозга у девочек с нормальным менструальным циклом в состоянии покоя / Р.Э. Штенцель, Г.Е. Труфанов, И.А. Мащенко, А.Ю. Ефимцев // Лучевая диагностика и терапия. – 2023. – № 14 (s). – С. 232.

6. Штенцель, Р.Э. Паттерны функциональной коннективности головного мозга у девочек с олигоменореей в состоянии покоя / Р.Э. Штенцель // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2023. – Т. 15, Специальный выпуск. – С. 343.

7. Штенцель, Р.Э. Оптимизированная методика магнитно-резонансной томографии у девочек-подростков с неуточненной олигоменореей / Р.Э. Штенцель // Материалы конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов. – СПб., 2023. – С. 276.

8. Штенцель, Р.Э. Нарушения менструального цикла у девочек-подростков: структура и роль лучевых методов исследования центральной нервной системы / Р.Э. Штенцель, Н.А. Кохреидзе, Г.Е. Труфанов и соавт. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2023. – Т. 19, № 1. – С. 36-44.

9. Штенцель, Р.Э. Магнитно-резонансная томография в диагностике функциональных изменений головного мозга при нарушениях менструального цикла / Е.А. Кириллова, Р.Э. Штенцель, И.А. Турчинская и соавт. // **Лучевая диагностика и терапия. – 2023. – Т.14, №4. – С. 28-35.**

10. Штенцель, Р.Э. Паттерны функциональной коннективности головного мозга у девочек-подростков с нормальным менструальным циклом / Р.Э. Штенцель, И.А. Турчинская, А.Г. Труфанов // Материалы Невского радиологического форума. – СПб., 2024. – С. 133-134.

11. Штенцель, Р.Э. Функциональные изменения головного мозга, визуализируемые при МРТ, при нормально протекающем менструальном цикле у девочек-подростков / Р.Э. Штенцель, А.Г. Труфанов, Г.Е. Труфанов // Материалы Невского радиологического форума. – СПб., 2024. – С.134-135.

12. Штенцель, Р.Э. Паттерны функциональной коннективности головного мозга у девочек: изменения коннективности в течение нормального менструального цикла /

Р.Э. Штенцель, А.Г. Труфанов // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2024. – Т. 16, Специальный выпуск. – С. 259.

13. Штенцель, Р.Э. Магнитно-резонансная томография в диагностике функциональных изменений головного мозга у девочек-подростков с нормальным менструальным циклом [Электронный ресурс] / И.А. Турчинская, Р.Э. Штенцель, А.Г. Труфанов // **Международный научно-исследовательский журнал.** – 2024. – № 3 (141). – Режим доступа: <https://research-journal.org/archive/3-141-2024-march/10.23670/IRJ.2024.141.57>.

14. Штенцель Р.Э. Паттерны функциональной коннективности головного мозга у девочек-подростков с нормальным менструальным циклом по данным функциональной МРТ в состоянии покоя / Турчинская И.А., Штенцель Р.Э., Труфанов А.Г. // Трансляционная медицина. Тезисы «VII Инновационный Петербургский медицинский форум» – Приложение №2 – 2024. – С. 150.

15. Штенцель Р.Э. Паттерны функциональной коннективности головного мозга у девочек с неуточненной олигоменореей по данным функциональной МРТ покоя / Штенцель Р.Э. // Трансляционная медицина. Тезисы «VII Инновационный Петербургский медицинский форум» – Приложение №2 – 2024. – С. 162.

16. Штенцель Р.Э. Функциональная активность головного мозга: изменения коннективности во время менструального цикла у девочек подростков / Штенцель Р.Э., Труфанов А.Г. // XVIII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2024». Сборник тезисов. – М., – 2024. – С.53.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИ – взвешенные изображения

МР – магнитно-резонансный (ая, ое, ые)

МРТ – магнитно-резонансная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФК – функциональная коннективность

фМРТп – функциональная магнитно-резонансная томография в покое

ФНРС – функциональные нарушения репродуктивной системы

ЦНС – центральная нервная система