

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ

Семенова Е.С.¹, Мащенко И.А.¹, Труфанов Г.Е.¹, Фокин В.А.¹,
Ефимцев А.Ю.¹, Лепёхина А.С.¹, Горбунова Е.А.², Сергиеня О.В.¹,
Шмедьк Н.Ю.¹, Тиллоев Т.А.¹.

Активное применение высокопольных МР-томографов позволило улучшить временное разрешение и значительно уменьшить длительность МР-исследований, что стало крайне актуальным для МР-визуализации плода, а также различных движущихся органов (например, сердце, органы брюшной полости и т.д.) человека.

Целью данного научного обзора явился анализ и оценка современных актуальных данных, касающихся безопасности метода МРТ при беременности, в том числе возможности применения контрастирующих препаратов и сроки проведения исследования.

Максимальная безопасность для пациента во время применения любых методов и методик лучевой диагностики – основная задача как разработчиков и инженеров современного медицинского оборудования, так и врачей лучевой диагностики.

Ключевые слова: МРТ плода, МРТ во время беременности, безопасность МРТ, безопасность контрастирующих веществ.

Контактный автор: Мащенко И.А., e-mail: mashchenko_ia@almazovcentre.ru

Для цитирования: Семенова Е.С., Мащенко И.А., Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Ефимцев А.Ю., Лепёхина А.С., Горбунова Е.А., Сергиеня О.В., Шмедьк Н.Ю., Тиллоев Т.А. Магнитно-резонансная томография при беременности: актуальные вопросы безопасности. REJR 2020; 10(1):216-230. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-1-216-230.

Статья получена: 29.12.19

Статья принята: 20.02.20

MAGNETIC RESONANCE IMAGING DURING PREGNANCY: CURRENT SAFETY ISSUES

Semenova E.S.¹, Mashchenko I.A.¹, Trufanov G.E.¹, Fokin V.A.¹, Efimtsev A.Yu.¹,
Lepekhina A. S.¹, Gorbunova E.A.², Sergienya O.V.¹, Shmedyk N.Yu.¹, Tilloev T.A.¹

The active use of high-field MRI tomographs allowed to improve the time resolution and significantly reduce the duration of MRI studies, which became extremely important for MRI imaging of the fetus, as well as various moving organs (heart, abdominal organs, etc.) of a person.

The purpose of this scientific review was to analyze and evaluate current relevant data concerning the safety of MRI during pregnancy, including the possibility of using contrasting drugs, the timing of MRI. Maximum safety for the patient during the application of any methods and techniques of radiation diagnostics is the main task for both developers of modern equipment and engineers of medical equipment, and for doctors of radiation diagnostics.

Keywords: fetal MRI, MRI during pregnancy, MRI safety, contrast media safety.

1 - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»

Минздрава России.
г. Санкт-Петербург, Россия.

2 - ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России.
г. Санкт-Петербург, Россия.

1 - Almazov National Medical Research Centre.
2 - Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Saint Petersburg, Russia.

Corresponding author: Mashenko I.A, e-mail: mashchenko_ia@almazovcentre.ru

For citation: Semenova E.S., Mashchenko I.A., Trufanov G.E., Fokin V.A., Efimtsev A.Yu., Lepekhina A.S., Gorbunova E.A., Sergienya O.V., Shmedyk N.Yu., Tilloev T.A. Magnetic resonance imaging during pregnancy: current safety issues. REJR 2020; 10(1):216-230. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-1-216-230.

Received: 29.12.19

Accepted: 20.02.20

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – активно развивающийся метод лучевой диагностики, который уже более 35 лет широко используется в клинической и научно-исследовательской практике, в том числе при беременности. Первично основной областью применения МРТ у плода была нейровизуализация [1]. Постепенно МРТ стали применять для выявления изменений органов грудной клетки, желудочно-кишечного тракта, почек, малого таза и костно-мышечной системы плода [2, 3], для оценки размеров таза беременной и фетометрии, изучения состояния плаценты и шейки матки, поиска причин острых болей в брюшной полости и тазу, при неврологических нарушениях, подозрениях на новообразования, инфекции и т.п. [4]. На ранних этапах применения МРТ при беременности в оценке морфологии плода препятствовали его активные движения, которые значительно ухудшали качество МР-изображений. Поэтому существовали рекомендации использовать МРТ в конце третьего триместра беременности или в случаях, когда движения плода ограничены олигогидрамнионом. Некоторые ученые выполняли исследования с использованием фармакологической седации беременной и плода с целью улучшения МР-изображений за счет уменьшения артефактов от движений плода [5].

В 90-х годах XX века технический прогресс и разработка быстрых и сверхбыстрых импульсных последовательностей позволили преодолеть ряд недостатков и снизить практически до нуля необходимость в фармакологической седации во время проведения МРТ беременной [6].

С начала XXI столетия основным вектором развития МРТ как метода стало повышение величины индукции магнитного поля и перенос клинических МР-исследований из слабого (низкого) магнитного поля (до 1 Тл) в сильное (высокое) поле (от 1 до 3 Тл), а в последнее десятилетие даже уже и в сверхвысокое (более 3 Тл) [7]. Вследствие чего, возможности для клинических МР-исследований были значительно расширены. Активное применение высокопольных МР-томографов позволило улучшить временное разрешение и значительно уменьшить длительность МР-исследований, что стало крайне акту-

альным для МР-визуализации плода, а также различных движущихся органов (например, сердце, органы брюшной полости и т.п.) человека. С появлением высокопольных МРТ в клинической практике стало возможным применение новых методик, таких как МР-перфузия, функциональная МРТ, МР-морфометрия, МР-трактография, МР-спектроскопия, неинвазивная 4D-визуализация кровотока и др.

Максимальная безопасность для пациента во время применения любых методов и методик лучевой диагностики – основная задача как разработчиков и инженеров современного медицинского оборудования, так и для врачей лучевой диагностики, которая особенно актуальна у беременных и плодов. В настоящее время особое внимание уделяют следующим факторам риска при проведении МРТ при беременности: потенциальное воздействие на плод мощного постоянного магнитного поля, радиочастотных импульсов и акустического шума [6]. Также, большую обеспокоенность вызывает возможность применения контрастного усиления при МРТ во время беременности [8].

Основная цель и задача данного научного обзора – анализ и оценка современных актуальных данных, касающихся безопасности метода МРТ при беременности у новорожденных, в том числе возможности применения контрастирующих препаратов, сроки проведения МРТ, возможность работы беременных сотрудников в отделениях магнитно-резонансной томографии.

Современные данные об основных факторах риска МРТ при беременности.

Основная часть исследований и результатов о возможных последствиях, которые могут возникнуть после проведения МРТ, были опубликованы в США и Европе. В 1982 г. американское управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (англ. Food and Drug Administration, FDA/USFDA) выпустила первое специальное руководство по нормативам оценки риска воздействия электромагнитных волн при испытательных клинических исследованиях с использованием МРТ для всех управлений по клиническим исследованиям при клиниках США [9].

В настоящее время, согласно руководству FDA, принятым в 2014 году, МРТ имеет значительный риск при использовании у новорож-

денных (младенцев младше 1 месяца) при напряженности статического магнитного поля выше 4 Тесла, а для детей более старшего возраста и взрослых — выше 8 Тл [10]. В 1991 году национальным советом по радиологической защите (National Radiological Protection Board, NRPB) были даны рекомендации по проведению МРТ [11]. В 1998 году международная комиссия по защите от неионизирующих излучений (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, ICNIRP) выпустила руководство с рекомендациями по пределам воздействия радиочастотных (РЧ) электромагнитных полей до 300 ГГц [12]. В 2002 году американской коллегией радиологов (American College of Radiology, ACR) был опубликован документ – «Белая книга по безопасности МРТ» (American College of Radiology White Paper on MR Safety Read), который был составлен группой авторов под руководством Эммануила Канала и Джеймса П. Боргстеде и представлен ими как шаблон программ по МР-безопасности [13]. С 2004 года ICNIRP регулярно разрабатывает и распространяет путем публикации руководств, обзоров и заявлений свои рекомендации по влиянию на здоровье человека различных форм неионизирующего излучения и ультразвука [14]. В 2015 году ICNIRP, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Министерство здравоохранения Турции организовали международный семинар, на котором обсуждались пороговые значения воздействия тепла и теплового повреждения на человека с целью возможного пересмотра имевшихся концепций, выраженных ICNIRP в предыдущем руководстве 1998 года [15].

Современные данные о воздействии постоянного магнитного поля на биологические системы и человека.

Основные проблемы безопасности, связанные с постоянным магнитным полем, следующие: во-первых, это риск того, что ферромагнитные объекты могут смещаться и превращаться в «летающие объекты», во-вторых, это потенциальное воздействие постоянного магнитного поля на биологические системы [16].

Первая проблема безопасности, связанная с предотвращением случайного размещения ферромагнитного объекта в области с сильным статическим магнитным полем, достаточно успешно решается путем зонирования кабинета МРТ (рис. 1) [13].

Консультативный совет института магнитно-резонансной безопасности, обучения и исследований (англ., Institute for Magnetic Resonance Safety, Education, and Research, IMRSER) предложил условное зональное разделение кабинета МРТ на «теплую» и «горячую» зоны. «Теплая зона» – специальная территория, которая должна располагаться у входа в поме-

щение сканирования, где рекомендуется размещать пульт оператора; «горячая зона» – непосредственно помещение сканирования. В «теплой зоне» должна располагаться запирающаяся дверь, с той целью, чтобы случайные люди не могли проникнуть внутрь, а оттуда, и в комнату сканирования. ACR в 2002 году в «Белой книге по безопасности МРТ», а затем в 2013 году в руководстве по безопасности МРТ, рекомендуют разделять пространство вокруг МР-томографа на 4 разные зоны, доступ к которым определяется назначением каждой зоны и расстоянием от томографа [13, 17]. При этом некоторые зоны могут распространяться на другие отделения из-за трехмерного распространения магнитного поля [18]. Зона I должна включать в себя все зоны, свободно доступные для всего персонала учреждения и пациентов, где магнитное поле не представляет опасности, в том числе, вход в отделение МРТ. Во II зоне пациенты находятся под общим контролем сотрудников непосредственно МРТ-отделения; в эту зону включены приемная и гардеробная отделения. Зона III должна быть ограничена в доступе какими-либо физическими барьерами, например, дверями с закодированным доступом. Внутри зоны III разрешается находиться только персоналу МРТ и пациентам, которые пришли на МР-исследование. Диспетчерская также должна находиться в зоне III. Зона IV – это комната, где непосредственно расположен МР-томограф, и она должна быть спроектирована таким образом, чтобы стены аппаратной попадали в зону краевого поля магнита. При этом линия 5 Гаусс определяет границу области, в которой магнитное поле может воздействовать на имплантационные ферромагнитные устройства, например, кардиостимуляторы.

Также, в большинстве руководств по безопасности МРТ имеется информация о необходимости проведения процедуры контроля обслуживающего персонала и больных перед входом в отделение МРТ, и особенно в помещение, где находится томограф [17 - 20]. Пациентов рекомендуется подвергать поэтапной проверке: во-первых, при заполнении анкеты и формы безопасности, во-вторых, при собеседовании, где пациента также информируют о возможных осложнениях, которые могут возникнуть при проведении МРТ (приложение 1) [19, 20]. Оригинальную анкету для направления на МРТ можно найти в открытом доступе на сайтах www.IMRSER.org и www.MRIsafety.com.

Вторая проблема – воздействие постоянного магнитного поля на биологические системы и человека. Ранее было проведено много исследовательских работ и почти все на животных, и, соответственно, экстраполяция этих данных из доступных моделей животных для установления истинного эффекта на плод или

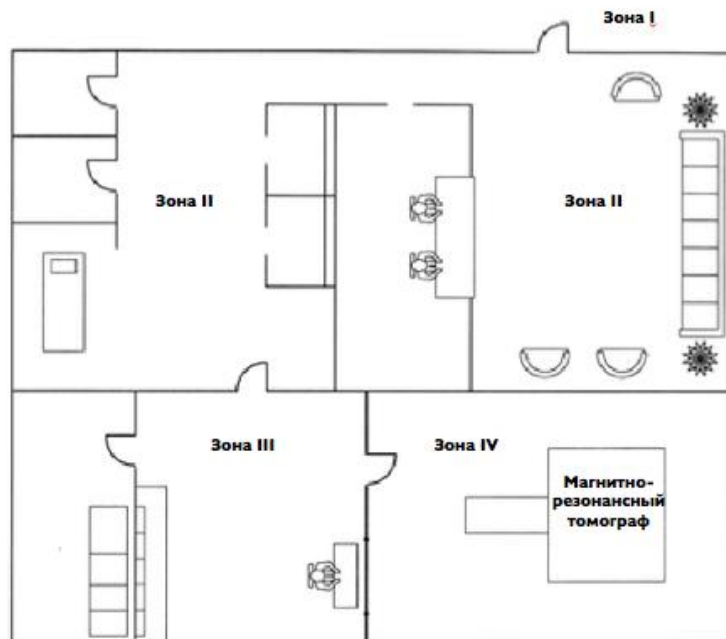


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. Схема.

План условного зонального безопасного разделения пространства отделения МРТ.

Зона I – вход в отделение МРТ, а также территория свободно доступная для всего персонала учреждения и пациентов;

Зона II – приемная и гардеробная отделения, пациенты находятся под общим контролем сотрудников МРТ-отделения;

Зона III – комната ограниченного доступа и управления МР-исследованием. Внутри нее разрешается находиться только персоналу отделения МРТ и пациенту непосредственно перед МР-исследованием;

Зона IV – это комната, где расположен МР-томограф.

Fig. 1. Scheme.

Plan of relative area of the MRI department space safe separation.

Zone I - entrance to the MRI department, as well as the territory freely accessible to all staff of the institution and patients;

Zone II - reception and wardrobe departments, patients are under the general control of the staff of the MRI department;

Zone III - room for limited access and management of MR research. Inside it, only the staff of the MRI department and the patient immediately before the MRI are allowed to be;

Zone IV is the room where the MRI scanner is located.

новорожденного человека является сложной задачей. Так, эксперименты, проведенные в 1994 году Yip et al., по многочасовому воздействию постоянного магнитного поля в 1,5 Тл на эмбрионы цыплят в первые 48 часов жизни приводили к увеличению количества погибших или аномальных эмбрионов цыплят при обследовании на 5-й день после воздействия [21].

В 1996 году Pan H., опубликовал результа-

ты исследования, в котором зарегистрировал задержку и снижение скорости вылупления яиц ночной бабочки-совки *Heliothis virescens* при воздействии магнитного поля в 7 Тл [22]. В это же время, Carnes and Magin, установили, что воздействие на беременных мышей магнитного поля в 4,7 Тл на протяжении 8 часов на 9-й и/или 12-й день беременности приводит к снижению весо-ростовых показателей плода,

смерти в послеродовом периоде, снижению репродуктивной функции [23]. При этом Nagra V.R. et al., выявили неблагоприятное воздействие на сперматогенез и снижение выживаемости эмбрионов у мышей [24]. В своем исследовании они в течение 30 минут подвергали воздействию постоянного магнитного поля в 1,5 Тл самцов и беременных самок (на стадии двухклеточного эмбриона) аутбредных мышей, и в последующем оценивали эффекты магнитного поля на сперматогенез путем подсчета сперматозоидов и оценки их формы, а также способность эмбрионов созреть в бластоцисты *in vitro*. Ученые установили, что воздействие магнитного поля в 1,5 Тл привело к значимому снижению (на 15%) количества сперматозоидов на 16-е и 29-е сутки после воздействия. Однако при этом не было выявлено увеличения образования аномальных форм сперматозоидов, но отмечалось снижение выживаемости и нарушение созревания предимплантационных эмбрионов по сравнению с контрольной группой [24]. В 1997 году Espinar et al., подвергли эмбрионы цыплят воздействию магнитного поля с силой 20 мТл и пришли к выводу, что такое поле может вызывать необратимые последствия в миграции и дифференцировке клеток коры головного мозга [25]. Эксперимент включал три группы эмбрионов цыплят ($n=144$): первая группа эмбрионов подвергалась кратковременному (в течение 1 дня) воздействию магнитного поля на 6-й день эмбрионального развития, и кору мозжечка оценивали на 13-й день инкубации; мозжечки эмбрионов второй группы с тем же временным воздействием магнитного поля исследовали уже на 17-й день инкубации; третья группа эмбрионов подвергалась непрерывному воздействию магнитного поля – с 1-13-е сутки инкубации. Оценка состояния коры мозжечка проводилась с помощью электронной микроскопии. Во всех трех группах были обнаружены признаки дегенерации нейронов в различных слоях коры мозжечка и задержка нейрональной дифференцировки. Описанные изменения были более выражены в третьей и первой группах; во второй группе наряду с дегенерацией клеток, авторы обнаружили признаки регенерации нейронов в различных слоях коры мозжечка, что дало им право сделать вывод о возможности восстановления структуры поврежденных клеток после кратковременного воздействия статического магнитного поля, и, напротив, длительная экспозиция приводит к необратимым процессам в клеточной дифференцировке и миграции нейронов коры мозжечка [25]. В этом же году, опубликовали результаты своего исследования Levin and Ernst [26], которые показали, что постоянное магнитное поле 10 мТл-100 мТл может изменить раннее эмбриональное развитие двух

видов морских ежей. Авторы подвергали эмбрионы морских ежей воздействию постоянного магнитного поля 30 мТл от момента оплодотворения (с различными колебаниями в 15-20 минут) до 26 часа эксперимента и сравнивали скорость их вылупления с контрольной группой [26]. В этом эксперименте была выявлена задержка начала митоза у основной группы на величину, зависящую от времени воздействия магнитного поля относительно момента оплодотворения, причем более раннее воздействие приводит к более существенной задержке деления клеток. Авторы пришли к выводу, что не только длительность воздействия магнитного поля на клеточный цикл ведет к максимальному неблагоприятному эффекту, но и время воздействия этого поля относительно момента оплодотворения [26].

При этом Wiskirchen et al. в 1999 году представили результаты своей работы, в которой подвергали фибробласты легких плода человека воздействиям магнитного поля с индукцией 1,5 Тл на разных стадиях развития [27]. Эксперимент проводился *in vitro*. Фибробласты легких плода человека в течение трех недель по 1 часу девятикратно (по три раза в каждую неделю исследования) помещали в постоянное магнитное поле (1,5 Тл); еженедельно рассчитывались показатели удвоения колонии, анализ клеточного цикла. В конце третьей недели исследования оценивали кинетику пролиферации фибробластов. Клоногенная активность, синтез ДНК, клеточный цикл и динамика пролиферации не были изменены повторяющимся воздействием магнитного поля [27]. В 2000 году эти же авторы опубликовали результаты еще одной исследовательской работы [28], в которой описали влияние повторяющихся воздействий магнитного поля с различной напряженностью (0,2, 1,0 и 1,5 Тл) на рост фибробластов легких плода человека. Результаты их работы не показали статистически значимых различий между экспозиционными и контрольными клетками [28]. В 2002 году Nakahara et al. сообщили, что длительное 4-дневное воздействие постоянного магнитного поля 10 Тл не влияет на скорость роста клеток или клеточный цикл в яичниках китайского хомяка СНО-K1 [29].

Kanal E. et al. в 1993 году опубликовали результаты эпидемиологического исследования, основанного на анализе анкет более 1900 сотрудников женского пола отделений МРТ (аппараты с различной напряженностью МП – от 0,35 Тл до 4,7 Тл) в США [30]. По данным этих анкет авторы анализировали риск бесплодия, самопроизвольных аборт, преждевременных родов и снижение весо-ростовых показателей у новорожденных. Результаты исследования не показали существенного увеличения этих неблагоприятных репродуктивных исходов по

сравнению с контрольной группой [30].

По данным руководства ACR (2016) большая часть МРТ беременным проводилась на высокопольных (1,5 Тл) МР-томографах или менее мощных [8]. В тех исследованиях, которые проводились на томографах с индукцией магнитного поля 3 Тл, не удалось обнаружить каких-либо вредных воздействий на мать или развивающийся плод [8]. Однако сохраняется беспокойство по поводу того, что до сих пор в литературе нет опубликованных данных о долгосрочных эффектах у детей, которые имели пренатальное воздействие постоянного магнитного поля в 3 Тл [31].

Современные данные о воздействии радиочастотных полей на биологические системы и человека.

Основное число биологических эффектов, обусловленных воздействием радиочастотных импульсов, связано с нагревом (син. – термогенез). В настоящее время, уровень безопасного воздействия радиочастотных импульсов на пациента оценивают в градусах температуры тела (градусы Цельсия, °С) и мощностью поглощенной дозы (МПД; син. Удельный Коэффициент Поглощения, УКП; англ. SAR, Specific energy Absorption Rate), с единицей измерения – ватт на килограмм (Вт/кг). Установленные темпера-

Таблица №1. Предельно допустимые уровни МПД/УКП/SAR для различных передающих катушек (ГОСТ Р МЭК 60601-2-33-2013).

Усреднение по времени	6 мин		
	МПД/УКП/SAR ВСЕГО ТЕЛА	МПД/УКП/SAR ЧАСТИ ТЕЛА	МПД/УКП/SAR ГОЛОВЫ
Часть тела	ВСЕ ТЕЛО	ЧАСТЬ ТЕЛА	ГОЛОВА
Режим работы	Вт/кг	Вт/кг	Вт/кг
НОРМАЛЬНЫЙ уровень	2	2-10a	3.2
Контроль ПЕРВОГО уровня	4	4-10a	3.2
Контроль ВТОРОГО уровня	>4	>(4-10)a	>3.2
Определение МПД/УКП/SAR с помощью длительного МР исследования	Максимально допустимое значение удельной поглощенной энергии составляет 14,4 кДж/кг (=240 Вт·мин/кг) в течение МР-исследования при условии, что предельно допустимые уровни данного стандарта соблюдены		
МПД/УКП/SAR при непродолжительном исследовании	Предельно допустимые уровни МПД/УКП/SAR на 10-секундном интервале не должны превышать удвоенных приведенных значений		
а Значение предельно допустимого уровня зависит от отношения "облученная масса пациента /масса пациента":			
НОРМАЛЬНЫЙ уровень работы: МПД/УКП/SAR части тела = 10 Вт/кг - (8 Вт/кг·облученная масса пациента/масса пациента);			
РЕЖИМ КОНТРОЛЯ ПЕРВОГО УРОВНЯ: МПД/УКП/SAR части тела =10 Вт/кг - (6 Вт/кг· облученная масса пациента/масса пациента)			

Доступная в настоящее время информация по возможным рискам от воздействия постоянного магнитного поля на биологические системы и человека, в большинстве своем свидетельствует об отсутствии каких-либо прямых доказательств неблагоприятных эффектов кратковременного воздействия постоянного магнитного поля на биологические системы, и, следовательно, не запрещает проведение МРТ у беременных при строгом соблюдении рекомендаций по МР-безопасности при работе с постоянным магнитным полем.

турные нормативы МПД/УКП/SAR следующие: до 38° С – для области головы; до 39° С – для туловища; до 40° С – для конечностей [32]. Мощность поглощенной дозы (МПД/УКП/SAR) – характеристика поглощенной энергии, которая воздействует на объект электромагнитного поля радиочастотного диапазона 100 кГц–10 ГГц. Определенные для нормального, а также контрольных первого и второго уровня максимальные безопасные пределы локального и глобального значения МПД/SAR в различных частях тела человека при проведении МРТ составляют:

до 4 Вт/кг в среднем в течение 15 минут сканирования по всему телу; до 3-3,2 Вт/кг в среднем в течение 10 минут сканирования области головы; не более 8 Вт/кг со строгим учетом массы пациента в течении 5 минут сканирования головы и туловища, а также не более 12 Вт/кг со строгим учетом массы пациента в течение 5 минут сканирования его конечностей. Беременным следует проводить МРТ с регистрацией истинной массы тела исключительно в рамках нормального режима, для которого значения МПД/SAR допустимы только до 2 Вт/кг (табл. №1) [32].

МПД (SAR) пропорциональна квадрату внешнего постоянного магнитного поля (B_0), и приводит к четырехкратному увеличению скорости поглощения энергии при МРТ с индукцией магнитного поля 3 Тл по сравнению с МР-томографами с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Принимая во внимание рекомендуемые FDA ограничения на МПД/SAR и повышенную скорость поглощения энергии при более высоких значениях индукции магнитного поля, важно учитывать выбор последовательностей и продолжительность проведения МРТ у беременной, особенно в томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл. Необходимо помнить, что МПД/SAR увеличивается в большей степени в последовательностях, использующих большие углы отклонения-поворота (англ., Flip angle, FA), например, при использовании последовательностей быстрого спинного эха (Fast Spin Echo, FSE) и последовательностей инверсии-восстановления спинного эха (англ., Fluid Attenuation Inversion Recovery – FLAIR, Turbo inversion recovery magnitude – TIRM), вследствие того, что радиочастотный импульс удваивается (от 90° до 180° импульса) с соответствующим увеличением мощности в четыре раза. Так как эти импульсные последовательности используют несколько последовательных 180° РЧ-импульсов, они потенциально увеличивают риск эффекта нагревания от радиочастотного импульса для пациентов. Также, МПД/SAR увеличивается при использовании импульсных последовательностей с коротким импульсом эхо-сигнала (так называемое сбалансированное градиентное эхо: true-FISP, FIESTA, BFFE), из-за быстрого последовательного применения РЧ-возбуждающих импульсов [33].

В настоящее время, данные о термических повреждениях разнообразны, а знания о границах между небольшими тепловыми воздействиями (без значимого патологического эффекта для здоровья) и очевидным ущербом все еще ограничены. В связи с этим все чаще обсуждается вопрос о том, что величина МПД/SAR нуждается в пересмотре, при этом особое внимание уделяется обсуждению и изучению наиболее подходящего времени усредне-

ния, массы задействованной ткани и формы этой ткани для повышения температуры при воздействии радиочастотных импульсов. Одним из кандидатов в медицинские руководства по безопасности является показатель, который количественно определяет тепловое воздействие с точки зрения количества минут нагрева при 43° С, необходимых для получения эквивалентных эффектов в биологических тканях – SEM43 [34]. Предполагается, что именно абсолютная температура, а не просто изменение температуры может быть причиной наибольшего повреждения ткани. Однако она зависит от ряда различных факторов, без знания которых трудно определять и прогнозировать влияние дополнительной тепловой нагрузки. В настоящее время это является важной проблемой для разработки медицинских руководств по безопасности радиочастотного излучения, которую следует решать, потому что самые большие тепловые эффекты, вероятнее всего, связаны с факторами, которые не зависят от самого тепла, генерируемого радиочастотными импульсами.

Современные данные о воздействии акустического шума на человека.

Еще одной актуальной проблемой МРТ беременных, плодов и детей является процесс переключения градиентов, который создает потенциальную опасность акустического шума и нейростимуляции [35].

По имеющимся данным, последовательное применение градиентных импульсов вызывает изменения в магнитном поле. Шум, производимый при этом различными МР-томографами, сильно различается в зависимости от конструкции аппарата, и, как правило, увеличивается с напряженностью его магнитного поля [35]. Из-за развития возможных нежелательных эффектов от переключения градиента в 2014 году FDA установила ограничения, а результатом их стала рекомендация установки в МР-томографах программ, которые способствуют контролю скорости переключения градиента и поддержке значения дБ в допустимых диапазонах [10]. Ряд производителей МР-томографов представили усовершенствованную технологию шумоподавления, которая обращается к быстрым градиентным переключателям и может обеспечить снижение акустического шума при МРТ [36]. Однако, до сих пор фактом, вызывающим беспокойство при обследовании беременных, плодов и детей, является потенциальный риск акустического повреждения из-за громких звуков, генерируемых МР-томографом.

Воздействие звука является необходимой и последовательной формой сенсорной стимуляции у развивающегося плода и недоношенного ребенка. Комитет по гигиене окружающей среды Американской академии педиатрии еще в 1970-х годах отметил актуальность этой про-

блемы и составил рекомендации, которые расширили и дополнили в 1997 году, по устранению последствий повышенного звукового воздействия в отделениях интенсивной терапии [37]. Со временем они были обновлены междисциплинарной группой клиницистов и исследователей (Sound Study Group) [38]. Их рекомендации для плода следующие: беременным следует избегать длительного воздействия низкочастотных уровней звука (<250 Гц) выше 65 дБ; звуковые устройства, включая наушники, не должны быть непосредственно размещены на животе беременной; программы, дополняющие слуховой опыт плода (например, такие, как воспроизведение музыки), не рекомендуются, поскольку считается, что голос матери и нормальные звуки тела матери достаточны для нормального слухового развития плода [38]. В настоящее время эти рекомендации упоминаются на международном уровне при уходе за плодами и младенцами [39].

Стоит отметить, что плод по сравнению с недоношенным ребенком имеет преимущество, потому что ткани живота и матки матери являются своеобразным фильтром для большинства высокочастотных звуков; и по результатам исследований ряда авторов они способны ослаблять и уменьшать уровень звукового воздействия на 20–35 дБ [40]. Есть данные, что воздействие чрезмерных уровней звука у плода и недоношенных детей могут серьезно повлиять на развитие повреждения улитки, ослабления стенок сосудов в сосудистой сети головного мозга и возможность развития в последующем внутричерепного кровоизлияния [41]. Хотя рекомендации по безопасному воздействию звука существуют уже более трех десятилетий, до сих пор эти рекомендации мало известны и часто не выполняются.

В опубликованных результатах исследований ряда авторов, также сообщается о высокой частоте потери слуха, сокращении сроков беременности и низком весе при рождении в тех случаях, когда плод подвергался чрезмерному шуму в утробе матери; однако стоит отметить, что шум в этих случаях был результатом хронического материнского воздействия громкого шума и не отражал уровни острого шума, возникающего в короткий период при проведении МРТ [42].

Несмотря на отсутствие конкретных данных, подтверждающих реальный риск акустического повреждения плода, рекомендуется использовать дополнительные меры безопасности для снижения звука, кроме естественного барьера материнской матки, амниотической жидкости и вышележащих мягких тканей. Поролоновый акустический матрас, помещенный на стол сканера, может быть использован для дальнейшего снижения передачи звука плоду; привле-

чение специалистов для определения пиковых и среднеквадратичных уровней звукового шума для различных импульсных последовательностей, используемых при МРТ плода, также может значительно снизить риск воздействия шума на плод [43].

Таким образом, основываясь на данных исследовательских работ, а также клинических обследований беременных, за последние более чем 35 лет использования МРТ не было выявлено никаких дополнительных аномалий и пороков развития, как при рождении ребенка, так и в течение первых 4 лет их постнатального развития. Однако следует учитывать и тот факт, что большинство исследований все-таки проводилось на МР-томографах с напряженностью магнитного поля, не превышающей 1,5 Тл.

Безопасность проведения МРТ на этапах внутриутробного зародышевого, эмбрионального и раннего плодного периодов.

В первом триместре беременности МРТ обычно проводится по показаниям матери, и этот метод предпочтительнее любого другого исследования с использованием ионизирующего излучения [11]. В литературе встречаются сообщения о незапланированных МРТ в первом триместре беременности, когда женщины не знали о беременности [6]. На сегодняшний день нет достаточно убедительных данных, чтобы достоверно оценить истинные риски воздействия МРТ на развивающийся плод в первом триместре беременности. В связи с чем, многие специалисты выступают за осторожный, разумный и взвешенный подход к использованию МРТ в этот период при наличии показаний и отсутствии альтернативных способов диагностики.

В некоторых исследованиях на животных было задокументировано влияние МРТ на плод на ранних сроках развития с точки зрения замедления роста, увеличения процента выкидышей и пороков развития [21]. Национальный совет по радиологической защите Великобритании устанавливает в своих принципах защиты пациентов во время МРТ «оградить беременную женщину в течение первых трех месяцев беременности от этого метода диагностики» [44], однако в последнем руководстве Американского радиологического колледжа по безопасности (ACR) не проводится различий в безопасности МРТ между триместрами беременности, и утверждается, что все беременные могут подвергаться процедуре МРТ, если преимущества от исследования перевешивают риски [8].

МРТ плода в период до 18 недель гестационного возраста имеет ограниченную диагностическую значимость из-за небольших размеров плода и его активных движений [8], а также потому, что некоторые аномалии еще могут не развиться (например, дисплазия коры голов-

ного мозга) [45].

В 2016 году Джоэл Г. Рэй et al. опубликовали результаты крупного исследования [46] с оценкой долгосрочной безопасности после выполнения МРТ в течение первого триместра беременности. Исследователи оценили риск мертворождения или смерти новорожденного в течение 28 дней после родов и любых врожденных пороков развития, онкологических заболеваний и нарушений слуха или зрения до 4 лет. Результаты исследования показали, что риск неблагоприятного воздействия на плод и на дальнейшее развитие ребенка до 4 лет не увеличился после проведения МРТ в течение первого триместра беременности.

Безопасность применения парамагнитных контрастных препаратов.

Многие годы считалось, что гадолиний-содержащие контрастирующие препараты (ГСКП) несут минимальный риск для здоровья человека. Они практически всегда хорошо переносятся и считаются безопасными для применения у пациентов с нормальной функцией почек. Однако в 2006 году стало известно о связи между введением ГСКП и неаллергическими побочными эффектами у пациентов с прогрессирующим заболеванием почек и развитием нефрогенного системного фиброза (НСФ) [47]. Обеспокоенность по поводу безопасности некоторых ГСКП с ациклическими лигандами привела к ограничению их применения Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) и инициировала предупреждения о рисках от Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). Так, в 2006 году FDA (Food and Drug Administration U.S., FDA) выпустило заявление, в котором содержалась рекомендация о соблюдении осторожности при использовании ГСКП для пациентов на диализе или со значениями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/мин / 1,73 м². Впоследствии FDA расширило эти рекомендации, включив в него всех пациентов со СКФ менее 30 мл/мин / 1,73 м² [10]. Однако в дальнейшем отложение гадолиния отмечали в коже, сердце и почках пациентов с НСФ, а также в головном мозге пациентов без нарушений функций почек [48].

В настоящее время появилась информация о том, что патологические эффекты ГСКП возникают в результате их токсического воздействия на митохондриальную функцию клеток и индукцию гибели клеток, которая, в свою очередь, зависит от таких факторов, как увеличение дозы ГСКП, низкой его кинетической стабильности, а также остаточной, неопределенной точно по времени, задержкой в различных тканях растворимых или нерастворимых ионов гадолиния, образующихся вследствие диссоциации кинетически нестабильных кон-

трастных агентов [49, 50].

В настоящее время, структурно, ГСКП классифицируют на макроциклические (гадобутрол, гадоотероная кислота, гадоотеридол) и линейные (гадодиамид, гадоверсетам, гадопентетовая кислота, гадообенная кислота, гадоксетовая кислота, гадоверсетамид), а также на неионные (гадобутрол, гадоотеридол, гадодиамид, гадоверсетами, гадоверсетамид) и ионные (гадоотероная кислота, гадопентетовая кислота, гадообенная кислота, гадоксетовая кислота) [51]. Макроциклические контрастирующие препараты имеют более высокую стабильность, чем линейные, а ионные вещества более avidны, чем неионные. В дополнение к ГСКП для МР-диагностики были разработаны вещества на основе марганца и препараты на основе оксида железа, однако в настоящее время они недоступны из-за отсутствия регистрационного удостоверения Росздравнадзора России [52].

Несмотря на значительные улучшения в структуре парамагнитных контрастирующих веществ за последние несколько десятилетий влияние их на эмбрион и плод человека до конца не изучено. Внутри плаценты депо крови матери и плода разделены тонким слоем хорионического трофобласта, который обеспечивает быструю диффузию небольших жирорастворимых молекул. Более крупные водорастворимые молекулы такие, как йодированные контрастирующие вещества и ГСКП несколько хуже проникают через плаценту и появляются в мочевом пузыре плода примерно через 11 минут после внутривенного введения матери. Оказавшись внутри системы кровообращения плода, ГСКП подвергаются почечной фильтрации и попадают в амниотическую жидкость с мочой плода, после чего считается, что проглатывание плода приводит к реабсорбции ГСКП в желудочно-кишечном тракте [53]. В связи с тем, что плод постоянно потребляет небольшое количество амниотической жидкости, ГСКП будут так рециркулировать до тех пор, пока не будет достигнут баланс между их гемической и амниотической концентрацией. Эта непрерывная рециркуляция может способствовать диссоциации контрастов гадолиния, что приводит к высвобождению свободного гадолиния и образованию его токсичных солей. Чем дольше продукты на основе гадолиния остаются в амниотической жидкости, тем выше вероятность диссоциации гадолиния от хелата и, следовательно, выше риск причинения вреда плоду [54].

Подтверждая эту теорию, исследование, проведенное Карен Я. О и др. (Karen Y. Oh et al.) на приматах (японские макаки рода Gravid), показало наивысшую концентрацию хелата гадолиния в амниотической жидкости через 19–21 час после введения матери гадоотеридола, за которой последовало статистически значимое

снижение их содержания через 45 часов. В этом исследовании наибольшее накопление гадолиния отмечалось в почках, в печени (0,0013% от введенной дозы на грамм ткани) через 45 часов после инъекции. Только 0,00002% от введенной дозы ГСКП было обнаружено в головном мозге плода в расчете на грамм в тот же момент времени [55].

В исследованиях Tweedle MF et al. остаточный гадолиний был обнаружен в костях и печени крыс через 14 дней после его введения с более высокой концентрацией линейных контрастирующих препаратов по сравнению с макроциклическими веществами [56].

Жоао Прола-Нетто (JoaoProla-Netto) et al. провели экспериментальное исследование с десятью 7-месячными приматами – *Maca mulatta* (возраст прекращения грудного вскармливания у макак), чтобы определить, остался ли контрастный материал у юного примата после двукратного внутривенного введения ГСКП беременной самке (во втором и третьем триместре). Наличие контрастного вещества в околоплодных водах подтвердило, что после внутривенного введения матери гадолинида он проходит через плацентарный барьер. При этом при исследовании амниотической жидкости спустя 50 дней после первой инъекции было выявлено, что концентрация гадолиния в четыре раза меньше той дозы, которая была определена в околоплодных водах через один день после введения. Исследование тканей макаки спустя 7 месяцев после рождения показало наличие очень малых доз свободного гадолиния в печени и в бедренной кости, что доказывает, что очень низкие уровни контрастного вещества остаются после рождения в организме животного [57]. Кроме того, в этом исследовании на основании различной диеты у беременных макак, было выявлено, что концентрация гадолиния в тканях детенышей самок, получавших низкобелковую диету, выше, чем у детенышей от самок с полноценным белковым питанием. Исходя из этого, автор сделал вывод, что назначение МРТ с контрастным усилением у матерей с низким индексом массы тела должно рассматриваться более внимательно и при возможности не назначаться.

Подавляющее большинство данных, касающихся безопасности применения ГСКП во время беременности, получены из исследований на животных. В инструкциях для ГСКП сообщается о различной токсичности для плода, в том числе о задержке роста и врожденных аномалиях после процедуры МРТ с контрастирующими препаратами в дозах, в 2-7 раз превышающих дозы, используемые у людей для диагностики [58]. При анализе литературы большинству исследователей не удалось продемонстрировать какие-либо отрицательные эффекты

ГСКП на развитие плода у животных. Например, анализ жизнеспособности, морфологии, весо-ростовых показателей 739 плодов мышей не выявил различий между подвергшимися МРТ с ГСКП мышами и неэкспонированными животными [59]. Исследование на приматах также не выявило отставаний в физическом и поведенческом развитии или репродуктивной способности у потомства обезьян рода *Synomolgus*, подвергшихся МРТ с ГСКП [60].

По мнению некоторых авторов, существует ряд показаний для контрастного усиления при МРТ беременных [8]. Однако, по их мнению, в настоящее время не доказана эффективность контрастирования при МРТ плода. В исследовании А.-Е. Millischer et al. (2012 г.) по поводу патологии прикрепления плаценты с ее инвазивным ростом описывается опыт использования макроциклического ГСКП (гадотероная кислота в дозе 0,2 мл/кг массы тела) при МРТ 20 беременным с подозрением на плацентарную адгезивно-инвазивную патологию (ПАИП) [61]. Авторы отмечают, что введение ГСКП значительно улучшило визуализацию участков патологической инвазии плаценты в миометрий и повысило специфичность МРТ. Другие авторы пришли к выводу о том, что при подозрении на ПАИП, в большинстве случаев, МРТ без внутривенного контрастирования может предоставить полную диагностическую информацию [62].

Хотя никаких контролируемых исследований токсичности для плода на людях не проводилось, было опубликовано несколько ретроспективных исследований новорожденных, подвергшихся воздействию ГСКП в утробе матери. В одном из ранних сообщений о случаях воздействия ГСКП на плод у людей не было обнаружено врожденных аномалий у детей двух женщин, которым проводилась МРТ с контрастным усилением для диагностики болезни Крона во время беременности [63]. В недавнем крупном эпидемиологическом исследовании, проведенном Ray et al., включавшим более 1,4 миллиона родов в канадской провинции Онтарио в период между 2003 и 2015 годами, не было обнаружено статистически повышенного риска мертворождения/смерти, развития НФС или врожденных аномалий у плодов и младенцев, подвергшихся воздействию МРТ с ГСКП в течение первого триместра беременности, по сравнению с детьми, не подверженным воздействию гадолиния в утробе матери [46].

Многие стандартные протоколы МРТ в общей популяции взрослых пациентов требуют введения ГСКП, которые часто имеют важное диагностическое значение. FDA относит все ГСКП к лекарственным средствам категории С, а это означает, что исследования репродуктивной функции у животных при введении этих препаратов вызвали неблагоприятное воздей-

ствие на плод. К тому же, они не были тщательно протестированы на людях, что ограничивает их использование, и назначение ГСКП для диагностики возможно только в тех случаях, когда потенциальные выгоды перевешивают потенциальные риски для плода [64]. Однако эти данные основаны на исследованиях токсичности, в которых очень высокие дозы (в 3-20 раз превышающие стандартную клиническую дозу) были изучены на животных моделях [65].

Американский Колледж Радиологии (American College of Radiology, ACR) считает, что «каждый случай должен быть тщательно рассмотрен врачами-клиницистами и рентгенологами, и ГСКП следует назначать только тогда, когда существует потенциальная значительная польза для пациента или плода, которая перевешивает возможный, но неизвестный риск воздействия свободных ионов гадолиния на плод» [8].

Европейское общество урогенитальной радиологии (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) в крайней 10-й версии рекомендаций по безопасному применению кон-

трастных веществ разрешает использование гадолиниевых контрастных веществ только «если имеются очень веские основания для проведения МРТ с контрастированием у беременной женщины». При этом «следует применять минимально возможные дозы макроциклических гадолиниевых контрастных веществ из группы наименьшего риска развития НФС» [51].

Таким образом, поскольку до сих пор до конца неизвестны все возможные неблагоприятные последствия введения ГСКП во время беременности для плода, стоит использовать их с осторожностью для любой беременной или потенциально беременной женщины, а применение их должно быть ограничено ситуациями, когда преимущества от исследования явно превышают возможные риски.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список Литературы:

- Valeičienė, N., Varytė, G., Zakarevičienė, J., Kontrimavičiūtė, E., Ramašauskaitė, D., et al. Use of Magnetic Resonance Imaging in Evaluating Fetal Brain and Abdomen Malformations during Pregnancy. *Medicina*. 2019;55(2):55. doi:10.3390/medicina55020055
- Pacharn P, Kline-Fath B, Calvo-Garcia M, Linam LE, Rubio EI, Salisbury S, et al. Congenital lung lesions: prenatal MRI and postnatal findings. *Pediatr Radiol*. 2013;43(1): 136–43.
- Nemec SF, Nemec U, Brugger PC, Bettelheim D, Rotmensch S, Graham JM Jr, et al. MR imaging of the fetal musculoskeletal system. *Prenatal Diagnosis*. 2012;32:205–13.
- Mervak, B. M., Altun, E., McGinty, K. A., Hyslop, W. B., Semelka, R. C., Burke, L.M. MRI in pregnancy. Indications and practical considerations. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2019; 44(2): 433-444. doi:10.1002/jmri.26317
- Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, et al. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: Neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(11):1203–10.
- Patenaude, Y., Pugash, D., Lim, K., Morin, L., Lim, K., Bly, S., Salem, S. The Use of Magnetic Resonance Imaging in the Obstetric Patient. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014; 36(4), 349–355. doi:10.1016/s1701-2163(15)30612-5
- Hand JW, Li Y, Hajnal JV. Numerical study of RF exposure and the resulting temperature rise in the foetus during a magnetic resonance procedure. *Phys Med Biol*. 2010;55(4): 913-30.
- ACR. Manual on Contrast Media, Version 10.2. (2016). Available at: <https://www.acr.org/quality-safety/resources/contrast-manual> (accessed December 9, 2019) (In Russian).
- The Basics of MRI. Chapter 9. Imaging hardware (1997). Available at: <https://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/chap-9/chap-9.htm> (accessed December 9, 2019) (In Russian).
- FDA. Safety Guidelines for Magnetic Resonance Imaging Equipment in Clinical Use, 2014, 85 p.
- Shellock FG, Kanal E. Policies. Guidelines, and recommendations for MR imaging safety and patient management. *JMRI*. 1991; 1: 97–101.
- International Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). Statement of Medical Magnetic Resonance Procedures: Protection of Patients. *Health Phys*. 1998; 74(4): 494–522.
- Kanal, E., Borgstede, J.P., Barkovich, A.J., Bell C., Bradley, W., Felmlee, J.P., et al. American College of Radiology white paper on MR safety. *Amer. J. Radiol*. 2008; 178: 1335–1347.
- International Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). Statement of Medical Magnetic Resonance Procedures: Protection of Patients. *Health Phys*. 2010; 99(6): 818-836
- ICNIRP/WHO workshop on «A closer look at the thresholds of thermal damage» (2015). Available at: <http://www.icnirp.org/en/workshops/article/workshop-thermal-damage.html>. (accessed December 9, 2019) (In Russian).
- Crisp, S., Dawdy, K. Building a Magnetic Resonance Imaging Safety Culture from the Ground Up. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. 2018; 49(1), 18–22. doi:10.1016/j.jmir.2017.10.005
- Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG Jr, Froelich JW, et al. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. Expert Panel on MR Safety. *J Magn Reson Imaging*. 2013; 37: 501–30
- Criteria for Significant Risk Investigations of Magnetic Resonance Diagnostic Devices (2014). Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/criteria-significant-risk-investigations-magnetic-resonance-diagnostic-devices-guidance-industry-and> (accessed December 9, 2019) (In Russian).
- Shellock, F. G., Crues, J. V. MR Procedures: Biologic Effects, Safety, and Patient Care. *Radiology*. 2004;232(3):635–

652.doi:10.1148/radiol.2323030830

20. Sammet, S. Magnetic resonance safety. *Abdominal Radiology*. 2016;41(3):444–451. doi:10.1007/s00261-016-0680-4
21. Yip YP, Capriotti C, Talagala SL, Yip JW. Effects of MR exposure at 1.5T on early embryonic development of the chick. *JMRI*. 1994; 4: 742–748.
22. Pan H. The effect of a 7 T magnetic field on the egg hatching of *Heliothis virescens*. *Magn. Reson. Imaging*. 1996;4(6): 673–677.
23. Carnes, K.I., Magin, R.L. Effects of in utero exposure to 4.7T MR imaging conditions on fetal growth and testicular development in the mouse. *Magn. Reson. Imaging*. 1996;14(3):263–274.
24. Narra VR, Howell RW, Goddu SM, et al. Effects of 1.5 T static magnetic field on spermatogenesis and embryogenesis in mice. *Invest Radiol*. 1996; 31(9): 586-90.
25. Espinar, A., Piera, V., Carmona, A., Guerrero, J.M. Histological changes during development of the cerebellum in the chick embryo exposed to a static magnetic field. *Bioelectromagnetics*. 1997;18(1):
26. Levin, M., Ernst, S.G. Applied DC magnetic fields cause alterations in the time of cell division and developmental abnormalities in early sea urchin embryos. *Bioelectromagnetics*. 1997;18(3):255–263.
27. Wiskirchen, J., Groenewaele, E.F., Kehlbach, R., Heinzelmann, F., Wittau, M., Rodemann, H.P., Claussen, C.D., Duda, S.H. Long-term effects of repetitive exposure to a static magnetic field (1.5 T) on the proliferation of human fetal lung fibroblasts. *Magn. Reson. Med*. 1999;41(3): 464–468.
28. Wiskirchen, J., Grönwälder, E. F., Heinzelmann, F., et al. Human Fetal Lung Fibroblasts: In Vitro Study of Repetitive Magnetic Field Exposure at 0.2, 1.0, and 1.5 T. *Radiology*. 2000; 215(3): 858–862. doi:10.1148/radiology.215.3.r00jn11858
29. Nakahara, T., Yaguchi, H., Yoshidam, M., Miyakoshi, J. Effects of exposure of CHO-K1 cells to a 10-T static magnetic field. *Radiology*. 2002;224(3): 817–822.
30. Kanal E, Gillen J, Evans JA, et al. Survey on reproductive health among female MR workers. *Radiology*. 1993; 187: 395–9.
31. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros RK Jr. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2008;112:333–40.
32. International Electrotechnical Commission. Medical electrical equipment - particular requirements for the safety of magnetic resonance equipment for medical diagnosis. IEC 60601-2-33:2010 (2007). Available at: <https://webstore.iec.ch/publication/2647> (accessed December 9, 2019) (In Russian).
33. Hand, J.; Li Y.; Thomas, E.; Rutherford, M.; Hajnal, J. Prediction of specific absorption rate in mother and fetus associated with MRI examinations during pregnancy. *Magn. Reson. Med*. 2006; 55: 883–893.
34. Edwards MJ, Saunders RD, Shiota K. Effects of heat on embryos and fetuses. *Int J Hyperthermia*. 2003;19(3):295–324.
35. Guisasola C, Desco M, Millan O, et al. Biological dosimetry of magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2002; 15: 584–590.
36. Silva V.M.F., Ramos I.M., Moreira J., Marques M. Evaluation of magnetic resonance acoustic noise in 1.5 and 3 Tesla scanners. *ECR2016. B-1014*. doi: 10.1594/ecr2016/B-1014
37. Robert W. Miller, William B. Brendel, Robert L. Brent, J, et al. Noise pollution: Neonatal aspects. *Pediatrics*. 1974; 54: 476–479.
38. Graven S. Sound and the Developing Infant in the NICU: Conclusions and Recommendations for Care. *Journal of Perinatology*. 2000; 20(8): 88–93.
39. Ramesh A, Suman Rao PN, Sandeep G, Nagapoomima M, Srilakshmi V, Dominic M, Swarnarekha. Efficacy of a low cost protocol in reducing noise levels in the neonatal intensive care unit. *Indian Journal of Perinatology*. 2009; 76(5): 475–478.
40. Richards DS, Frentzen B, Gerhardt KJ, McCann ME, Abrams RM. Sound levels in the human uterus. *Obstetrics and Gynecology*. 1992; 80(2): 186–190.
41. Darcy AE, Hancock LE, Ware EJ. Physiological effects of sound on the newborn. *Journal of Perinatology*. 2000;20:55–60.
42. Clements, H., Duncan, K. R., Fielding, K., et al. Infants exposed to MRI in utero have a normal paediatric assessment at 9 months of age. *The British Journal of Radiology*. 2000; 73: 866. 190194. doi:10.1259/bjr.73.866.10884733
43. Mechefske, C. Acoustic noise reduction in a 4 T MRI scanner. *Magnetic Resonance Materials in Biology, Physics, and Medicine*. 2000; 13(3): 172–176. doi:10.1016/s1352-8661(01)00146-6
44. National Radiological Protection Board. Principles for the protection of patients and volunteers during clinical magnetic resonance diagnostic procedures. *Documents of the NRPB*. 1991; 2(1): 33
45. Bulas, D.; Egloff, A. Benefits and risks of MRI in pregnancy. *Semin. Perinatol*. 2013; 37: 301
46. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA*. 2016; 316: 952–961.
47. Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 2359–2362.
48. Hao D, Ai T, Goerner F, Hu X, Runge VM, Tweedle M. MRI contrast agents: basic chemistry and safety. *J Magn Reson Imaging*. 2012; 36: 1060–1071.
49. Bower, D. V., Richter, J. K., von Tengg-Kobligk, et al. Gadolinium-Based MRI Contrast Agents Induce Mitochondrial Toxicity and Cell Death in Human Neurons, and Toxicity Increases With Reduced Kinetic Stability of the Agent. *Investigative Radiology*. 2019; 54(8): 453–463. doi:10.1097/rli.0000000000000567
50. Frenze I.T., Apte C., Jost G., et al. Quantification and assessment of the chemical form of residual gadolinium in the brain after repeated administration of gadolinium-based contrast agents: comparative study in rats. *Invest Radiol*. 2017; 52: 396–404.
51. Рекомендации европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) по безопасному применению контрастных веществ. Версия 10.0. Пер. Азеев А., Синицын В. <http://www.esur.org/esur-guidelines/>
52. Costello JR, Kalb B, Martin DR. Incidence and risk factors for gadolinium-based contrast agent immediate reactions. *Top Magn Reson Imaging*. 2016; 25(6): 257–63.
53. Tremblay E, The rase E, Thomassin-Naggara I, Trop I. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics*. 2012; 32: 897–911.
54. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG Jr,

Froelich JW, et al. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. Expert Panel on MR Safety. *J Magn Reson Imaging*. 2013; 37: 501–30

55. Oh K.Y., Roberts V.H.J, Schabel M.C., Grove K.L., Woods M., Frias A.E. Gadolinium chelate contrast material in pregnancy: fetal biodistribution in the nonhuman primate. *Radiology*. 2015; 276: 110–118.

56. Tweedle MF, Wedeking P, Kumar K. Biodistribution of radiolabeled, formulated gadopentetate, gadoteridol, gadoterate, and gadodiamide in mice and rats. *Invest Radiol*. 1995; 30(6): 372–80.

57. Prola-Netto, J., Woods, M., Roberts, V. H. J., Sullivan, E. L., Miller, C. A., Frias, A. E., & Oh, K. Y. Gadolinium Chelate Safety in Pregnancy: Barely Detectable Gadolinium Levels in the Juvenile Nonhuman Primate after in Utero Exposure. *Radiology*. 2018; 286(1): 122–128. doi:10.1148/radiol.2017162534

58. Sundgren PC, Leander P. Is administration of gadolinium-based contrast media to pregnant women and small children justified? *J Magn Reson Imaging*. 2011; 34: 750–757.

59. Rofsky NM, Pizzarello DJ, Weinreb JC, Ambrosino MM, Rosenberg C. Effect on fetal mouse development of exposure to MR imaging and gadopentetate dimeglumine. *J Magn Reson Imaging*. 1994; 4: 805–807.

60. Morisetti A, Bussi S, Tirone P, de Haen C. Toxicological safe-

ty evaluation of gadobenate dimeglumine 0.5 M solution for injection (Multi-Hance), a new magnetic resonance imaging contrast medium. *J Comput Assist Tomogr*. 1999; 23: 207–217.

61. Millischer, A.-E., Salomon, L., Porcher, R., Bresseur-Daudruy, M., Gourdier, A.-L., Hornoy, P., Sentilhes, L. Magnetic resonance imaging for abnormally invasive placenta: the added value of intravenous gadolinium injection. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2016; 124(1): 88–95. doi:10.1111/1471-0528.14164

62. Leyendecker JR, Gorengaut V, Brown JJ. MR imaging of maternal diseases of the abdomen and pelvis during pregnancy and the immediate postpartum period. *Radiographics*. 2004; 24: 1301–16.

63. Shoenut JP, Semelka RC, Silverman R, Yaffe CS, Micflikier AB. MRI in the diagnosis of Crohn's disease in two pregnant women. *J Clin Gastroenterol*. 1993; 17: 244–247.

64. Lin SP, Brown JJ. MR contrast agents: physical and pharmacologic basics. *J Magn Reson Imaging*. 2007; 25(5): 884–9.

65. Okuda Y, Sagami F, Tirone P, et al. Reproductive and developmental toxicity study of gadobenate dimeglumine formulation (E7155) (3): study of embryo-fetal toxicity in rabbits by intravenous administration. *J Toxicol Sci*. 1999; 24(1): 79–87 (in Japanese).

References:

1. Valevičienė, N., Varytė, G., Zakarevičienė, J., Kontrimavičiūtė, E., Ramašauskaitė, D., et al. Use of Magnetic Resonance Imaging in Evaluating Fetal Brain and Abdomen Malformations during Pregnancy. *Medicina*. 2019;55(2):55. doi:10.3390/medicina55020055

2. Pacharn P, Kline-Fath B, Calvo-Garcia M, Linam LE, Rubio EI, Salisbury S, et al. Congenital lung lesions: prenatal MRI and postnatal findings. *Pediatr Radiol*. 2013;43(1): 136–43.

3. Nemeč SF, Nemeč U, Brugger PC, Bettelheim D, Rotmensch S, Graham JM Jr, et al. MR imaging of the fetal musculoskeletal system. *Prenatal Diagnosis*. 2012;32:205–13.

4. Mervak, B. M., Altun, E., McGinty, K. A., Hyslop, W. B., Semelka, R. C., Burke, L.M. MRI in pregnancy. Indications and practical considerations. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2019; 44(2): 433–444. doi:10.1002/jmri.26317

5. Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, et al. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: Neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(11):1203–10.

6. Patenaude, Y., Pugash, D., Lim, K., Morin, L., Lim, K., Bly, S., Salem, S. The Use of Magnetic Resonance Imaging in the Obstetric Patient. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014; 36(4), 349–355. doi:10.1016/s1701-2163(15)30612-5

7. Hand JW, Li Y, Hajnal JV. Numerical study of RF exposure and the resulting temperature rise in the foetus during a magnetic resonance procedure. *Phys Med Biol*. 2010;55(4): 913–30.

8. ACR. Manual on Contrast Media, Version 10.2. (2016). Available at: <https://www.acr.org/quality-safety/resources/contrast-manual> (accessed December 9, 2019) (In Russian).

9. The Basics of MRI. Chapter 9. Imaging hardware (1997). Available at: <https://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/chap-9/chap-9.htm> (accessed December 9, 2019) (In Russian).

10. FDA. Safety Guidelines for Magnetic Resonance Imaging Equipment in Clinical Use, 2014, 85 p.

11. Shellock FG, Kanal E. Policies. Guidelines, and recommendations for MR imaging safety and patient management. *JMRI*. 1991; 1: 97–101.

12. International Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). Statement of Medical Magnetic Resonance Procedures: Protection of Patients. *Health Phys*. 1998; 74(4): 494–522.

13. Kanal, E., Borgstede, J.P., Barkovich, A.J., Bell C., Bradley, W., Felmlee, J.P., et al. American College of Radiology white paper on MR safety. *Amer. J. Radiol*. 2008; 178: 1335–1347.

14. International Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). Statement of Medical Magnetic Resonance Procedures: Protection of Patients. *Health Phys*. 2010; 99(6): 818–836

15. ICNIRP/WHO workshop on «A closer look at the thresholds of thermal damage» (2015). Available at: <http://www.icnirp.org/en/workshops/article/workshop-thermal-damage.html>. (accessed December 9, 2019) (In Russian).

16. Crisp, S., Dawdy, K. Building a Magnetic Resonance Imaging Safety Culture from the Ground Up. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. 2018; 49(1), 18–22. doi:10.1016/j.jmir.2017.10.005

17. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG Jr, Froelich JW, et al. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. Expert Panel on MR Safety. *J Magn Reson Imaging*. 2013; 37: 501–30

18. Criteria for Significant Risk Investigations of Magnetic Resonance Diagnostic Devices (2014). Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/criteria-significant-risk-investigations-magnetic-resonance-diagnostic-devices-guidance-industry-and> (accessed December 9, 2019) (In Russian).

19. Shellock, F. G., Crues, J. V. MR Procedures: Biologic Effects, Safety, and Patient Care. *Radiology*. 2004;232(3):635–652. doi:10.1148/radiol.2323030830
20. Sammet, S. Magnetic resonance safety. *Abdominal Radiology*. 2016;41(3):444–451. doi:10.1007/s00261-016-0680-4
21. Yip YP, Capriotti C, Talagala SL, Yip JW. Effects of MR exposure at 1.5T on early embryonic development of the chick. *JMRI*. 1994; 4: 742–748.
22. Pan H. The effect of a 7 T magnetic field on the egg hatching of *Heliothis virescens*. *Magn. Reson. Imaging*. 1996;4(6): 673–677.
23. Carnes, K.I., Magin, R.L. Effects of in utero exposure to 4.7T MR imaging conditions on fetal growth and testicular development in the mouse. *Magn. Reson. Imaging*. 1996;14(3):263–274.
24. Narra VR, Howell RW, Goddu SM, et al. Effects of 1.5 T static magnetic field on spermatogenesis and embryogenesis in mice. *Invest Radiol*. 1996; 31(9): 586–90.
25. Espinar, A., Piera, V., Carmona, A., Guerrero, J.M. Histological changes during development of the cerebellum in the chick embryo exposed to a static magnetic field. *Bioelectromagnetics*. 1997;18(1):
26. Levin, M., Ernst, S.G. Applied DC magnetic fields cause alterations in the time of cell division and developmental abnormalities in early sea urchin embryos. *Bioelectromagnetics*. 1997;18(3):255–263.
27. Wiskirchen, J., Groenewälder, E.F., Kehlbach, R., Heinzelmann, F., Wittau, M., Rodemann, H.P., Claussen, C.D., Duda, S.H. Long-term effects of repetitive exposure to a static magnetic field (1.5 T) on the proliferation of human fetal lung fibroblasts. *Magn. Reson. Med*. 1999;41(3): 464–468.
28. Wiskirchen, J., Grönewälder, E. F., Heinzelmann, F., et al. Human Fetal Lung Fibroblasts: In Vitro Study of Repetitive Magnetic Field Exposure at 0.2, 1.0, and 1.5 T. *Radiology*. 2000; 215(3): 858–862. doi:10.1148/radiology.215.3.r00jn11858
29. Nakahara, T., Yaguchi, H., Yoshidam, M., Miyakoshi, J. Effects of exposure of CHO-K1 cells to a 10-T static magnetic field. *Radiology*. 2002;224(3): 817–822.
30. Kanal E, Gillen J, Evans JA, et al. Survey on reproductive health among female MR workers. *Radiology*. 1993; 187: 395–9.
31. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros RK Jr. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2008;112:333–40.
32. International Electrotechnical Commission. Medical electrical equipment - particular requirements for the safety of magnetic resonance equipment for medical diagnosis. IEC 60601-2-33:2010 (2007). Available at: <https://webstore.iec.ch/publication/2647> (accessed December 9, 2019) (In Russian).
33. Hand, J.; Li Y.; Thomas, E.; Rutherford, M.; Hajnal, J. Prediction of specific absorption rate in mother and fetus associated with MRI examinations during pregnancy. *Magn. Reson. Med*. 2006; 55: 883–893.
34. Edwards MJ, Saunders RD, Shiota K. Effects of heat on embryos and fetuses. *Int J Hyperthermia*. 2003;19(3):295–324.
35. Guisasola C, Desco M, Millan O, et al. Biological dosimetry of magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2002; 15: 584–590.
36. Silva V.M.F., Ramos I.M., Moreira J., Marques M. Evaluation of magnetic resonance acoustic noise in 1.5 and 3 Tesla scanners. *ECR2016. B-1014*. doi: 10.1594/ecr2016/B-1014
37. Robert W. Miller, William B. Brendel, Robert L. Brent, J, et al. Noise pollution: Neonatal aspects. *Pediatrics*. 1974; 54: 476–479.
38. Graven S. Sound and the Developing Infant in the NICU: Conclusions and Recommendations for Care. *Journal of Perinatology*. 2000; 20(8): 88–93.
39. Ramesh A, Suman Rao PN, Sandeep G, Nagapoomima M, Srilakshmi V, Dominic M, Swarnarekha. Efficacy of a low cost protocol in reducing noise levels in the neonatal intensive care unit. *Indian Journal of Perinatology*. 2009; 76(5): 475–478.
40. Richards DS, Frentzen B, Gerhardt KJ, McCann ME, Abrams RM. Sound levels in the human uterus. *Obstetrics and Gynecology*. 1992; 80(2): 186–190.
41. Darcy AE, Hancock LE, Ware EJ. Physiological effects of sound on the newborn. *Journal of Perinatology*. 2000;20:55–60.
42. Clements, H., Duncan, K. R., Fielding, K., et al. Infants exposed to MRI in utero have a normal paediatric assessment at 9 months of age. *The British Journal of Radiology*. 2000; 73: 866. 190194. doi:10.1259/bjr.73.866.10884733
43. Mechefske, C. Acoustic noise reduction in a 4 T MRI scanner. *Magnetic Resonance Materials in Biology, Physics, and Medicine*. 2000; 13(3): 172–176. doi:10.1016/s1352-8661(01)00146-6
44. National Radiological Protection Board. Principles for the protection of patients and volunteers during clinical magnetic resonance diagnostic procedures. *Documents of the NRPB*. 1991; 2(1): 33
45. Bulas, D.; Egloff, A. Benefits and risks of MRI in pregnancy. *Semin. Perinatol*. 2013; 37: 301
46. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA*. 2016; 316: 952–961.
47. Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 2359–2362.
48. Hao D, Ai T, Goerner F, Hu X, Runge VM, Tweedle M. MRI contrast agents: basic chemistry and safety. *J Magn Reson Imaging*. 2012; 36: 1060–1071.
49. Bower, D. V., Richter, J. K., von Tengg-Koblick, et al. Gadolinium-Based MRI Contrast Agents Induce Mitochondrial Toxicity and Cell Death in Human Neurons, and Toxicity Increases With Reduced Kinetic Stability of the Agent. *Investigative Radiology*. 2019; 54(8): 453–463. doi:10.1097/rli.0000000000000567
50. Frenze I.T., Apte C., Jost G., et al. Quantification and assessment of the chemical form of residual gadolinium in the brain after repeated administration of gadolinium-based contrast agents: comparative study in rats. *Invest Radiol*. 2017; 52: 396–404.
51. Recommendations of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) on the safe use of contrast agents. Version 10.0. Per. Ageev A., Sinitsyn V. <http://www.esur.org/esur-guidelines/> (in Russian).
52. Costello JR, Kalb B, Martin DR. Incidence and risk factors for gadolinium-based contrast agent immediate reactions. *Top Magn Reson Imaging*. 2016; 25(6): 257–63.
53. Tremblay E, The rase E, Thomassin-Naggara I, Trop I. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during

- pregnancy and lactation. *Radiographics*. 2012; 32: 897–911.
54. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG Jr, Froelich JW, et al. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. Expert Panel on MR Safety. *J Magn Reson Imaging*. 2013; 37: 501–30
55. Oh K.Y., Roberts V.H.J, Schabel M.C., Grove K.L., Woods M., Frias A.E. Gadolinium chelate contrast material in pregnancy: fetal biodistribution in the nonhuman primate. *Radiology*. 2015; 276: 110–118.
56. Tweedle MF, Wedeking P, Kumar K. Biodistribution of radiolabeled, formulated gadopentetate, gadoteridol, gadoterate, and gadodiamide in mice and rats. *Invest Radiol*. 1995; 30(6): 372–80.
57. Prola-Netto, J., Woods, M., Roberts, V. H. J., Sullivan, E. L., Miller, C. A., Frias, A. E., & Oh, K. Y. Gadolinium Chelate Safety in Pregnancy: Barely Detectable Gadolinium Levels in the Juvenile Nonhuman Primate after in Utero Exposure. *Radiology*. 2018; 286(1): 122–128. doi:10.1148/radiol.2017162534
58. Sundgren PC, Leander P. Is administration of gadolinium-based contrast media to pregnant women and small children justified? *J Magn Reson Imaging*. 2011; 34: 750–757.
59. Rofsky NM, Pizzarello DJ, Weinreb JC, Ambrosino MM, Rosenberg C. Effect on fetal mouse development of exposure to MR imaging and gadopentetate dimeglumine. *J Magn Reson Imaging*. 1994; 4: 805–807.
60. Morisetti A, Bussi S, Tirone P, de Haen C. Toxicological safety evaluation of gadobenate dimeglumine 0.5 M solution for injection (Multi-Hance), a new magnetic resonance imaging contrast medium. *J Comput Assist Tomogr*. 1999; 23: 207–217.
61. Millischer, A.-E., Salomon, L., Porcher, R., Brasseur-Daudruy, M., Gourdier, A.-L., Hornoy, P., Sentilhes, L. Magnetic resonance imaging for abnormally invasive placenta: the added value of intravenous gadolinium injection. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2016; 124(1): 88–95. doi:10.1111/1471-0528.14164
62. Leyendecker JR, Gorengaut V, Brown JJ. MR imaging of maternal diseases of the abdomen and pelvis during pregnancy and the immediate postpartum period. *Radiographics*. 2004; 24: 1301–16.
63. Shoenut JP, Semelka RC, Silverman R, Yaffe CS, Micflikier AB. MRI in the diagnosis of Crohn's disease in two pregnant women. *J Clin Gastroenterol*. 1993; 17: 244–247.
64. Lin SP, Brown JJ. MR contrast agents: physical and pharmacologic basics. *J Magn Reson Imaging*. 2007; 25(5): 884–9.
65. Okuda Y, Sagami F, Tirone P, et al. Reproductive and developmental toxicity study of gadobenate dimeglumine formulation (E7155) (3): study of embryo-fetal toxicity in rabbits by intravenous administration. *J Toxicol Sci*. 1999; 24(1): 79–87 (in Japanese).