

Возможности современных технологий в
выявлении ранних осложнений перинатальных
гипоксически-ишемических повреждений
ГОЛОВНОГО МОЗГА

ФГБОУ ВО СПб ГПМУ
Перинатальный центр
ОАРИТН, отделение лучевой диагностики
Мелашенко Т.В., Ли А.Г., Поздняков А.В.
2017

Эпидемиология ГИ поврежденных головного мозга (ГИПГМ) в неонатальном периоде

- *ГИЭ – клиническое проявление повреждения ЦНС при системной асфиксии* (Vannucci,1997 in Neonatal Perinatal Medicine: Disease of the Fetus and Infants. 6 Ed. – P.856-891). *Это приобретенный синдром, характеризующийся клинико – лабораторными признаками острого повреждения головного мозга вследствие асфиксии* (Am Acad Pediatr).
- Частота выявления ГИПГМ: у доношенных – (ГИЭ) 2 %, у недоношенных новорожденных – 42% с ЭНМТ, (KR Gopagondanahalli et al., Frontiers in Pediatrics, 2016. – V4, Art 114) .
- 15-20% детей с ГИЭ умирают в неонатальном периоде, до 30 % выживших имеет неврологические тяжелые осложнения (Stoll V. et al. Nelson Texbook of Pediatrics.18ed.2007).
- Осложнения включают : СР, ментальную задержку, эпилепсию, нарушение поведения и обучаемости, зрения и слуха (M.Douglas – Escobat,2012;Front Neurol).


Время появления ожидаемых осложнений ГИПГМ

- Судороги – у 1/2 детей с ГИПГМ в неонатальном периоде (первые сутки у доношенных, у недоношенных 2-7 д.ж.). Синдром Веста – к 3-8 мес. Симп./структурная эпилепсия к 3.5 г у 10% (Mizrahi E.M., *Neurology*, 1987;37:1837-44).
 - Тяжелые нарушения слуха, зрения – первый год.
 - Грубая ЗПМР –второй год.
 - Тяжелые формы СР: сп. тетрапарез- к 12 мес у доношенных детей, дискинетическая форма СР после 2 лет.
 - Нарушения точной моторики – 2-4 года.
 - Нарушения когнитивных функций – 4-7 лет
 - Нарушение обучаемости – 7-9 лет
-
- **Большая отдаленность проявления осложнений!**

Amiel –Tisson, Dev Med Child Neurol, 1986.

Ch. M.T. Robertson and Max Perlman. Ped Child Health, 2006;11(5):278-282).

Цели ранней диагностики перинатальных церебральных ГИ повреждений



Комплексный подход к раннему прогнозированию возможных осложнений ГИ поражения головного мозга.

Определение церебральных функционально – структурных изменений, вызванных ГИ в неонатальном периоде с учетом зрелости новорожденного ребенка.

Трудности раннего выявления предикторов ГИ поражения головного мозга у новорожденных

- Отсутствие специфичности клинических проявлений поражения головного мозга в неонатальном периоде, особенно у незрелых детей.
- Отсутствие корреляции степени тяжести неврологических осложнений с характером структурного дефекта, выявляемого как в неонатальный, так и постнатальный периоды.
- Многообразие патоморфологических форм повреждения головного мозга при ГИПГМ у детей различного гестационного возраста (Дегтярева МГ ,2009)

Клиническая картина ГИЭ (ГИПГМ) у доношенных новорожденных в остром периоде как предиктор исходов в отдаленном периоде

- 1 стадия (по Sarnat&Sarnat) 23,8% – мышечный гипертонус, возбуждение, нарушение сосания → нарушения поведения, речи.
- 2 стадия (33,3%) – при длительных судорогах, позднее появление сосания, низкий Апгар на 10 минуте → тяжелые неврологические нарушения у 25%.
- 3 стадия (42,8%) – ранняя летальность, тяжелые неврологические осложнения.

Методики определения возможного риска развития осложнений ГИ повреждения головного мозга в неонатальном периоде

Нейрови-
зуализация

- НСГ (В режим, доплер)
- МРТ (традиционная, MRS)

Функцио-
нальные
методы

- ЭЭГ
- ВП

биомаркеры

- Кровь
- Моча
- СМЖ

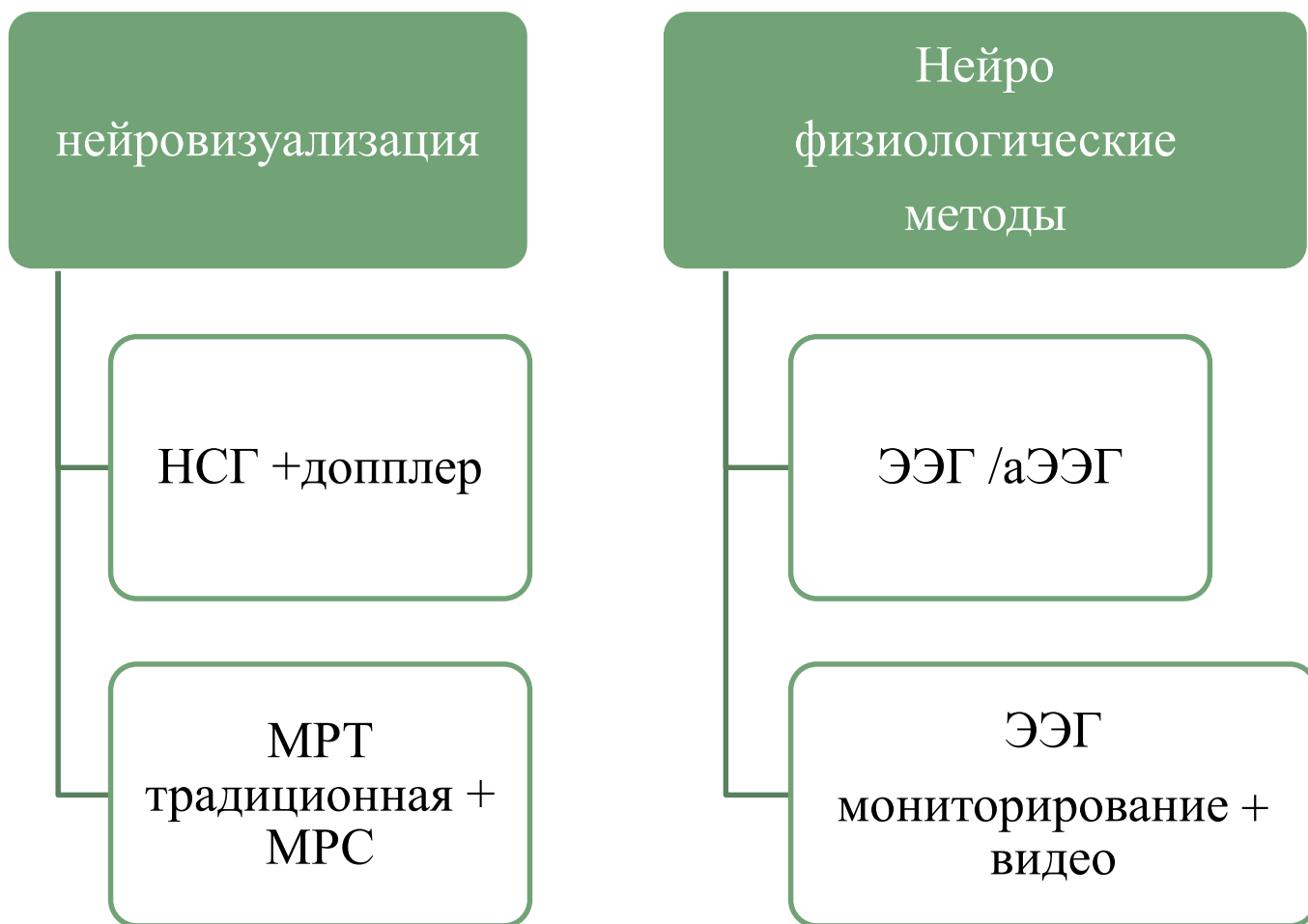
Использование биомаркеров в определении прогноза ГИПГМ

- *Биомаркеры – неспецифические ранние предикторы повреждения головного мозга. Отсутствуют референтные значения и специфичность.*
- *Используют определение в СМЖ, крови, моче.*
- *Наиболее распространенные – $s100\beta$ (протеин, связанный с кальцием. Маркер повреждения астроцитов), NSE (нейроспецифическая енолаза, фермент гликолиза), $BDNF$ (нейротрофический фактор, секретируется астроцитами, прогениторными клетками).*
- *Ранний индикатор ГИПГМ у доношенных новорожденных – определение плазменной КФК ВВ (через 6ч, 48, 72 ч после рождения) – норма 3.0Ед/л; /патология – 5,5Ед/л; соотношение в моче лактат/креатинин(через 6ч, 24 ч)- норма 0,26 (Alkholly UM et al. Neuropsychiatric disease and Treatment, 2017; 13:2133-2139).*

Чувствительность методов исследования, применяемых для определения предикторов повреждения головного мозга при ГИПГМ у доношенных новорожденных

- ЭЭГ – чувствительность 92% и специфичность 83% (по данным Pediatrics 2013 v131 (is1)). Использование аЭЭГ в первые 2 суток может помочь в определении тяжести ГИЭ у доношенных детей (M.Douglas- Escobar et al. Front in Neonatol, 2012;V3, art 144,P.1-5).
- НСГ: 79% чувствительности и 55% специфичности (Merchant N et al. Dev Med Child Neurol, 2015;57:8-16)
- МРТ:
 - традиционная с использованием T1, T2 ВИ – в первые 2 недели жизни – чувствительность 98% и специфичность – 98% (Merchant N et al. Dev Med Child Neurol, 2015;57:8-16)
 - DWI (1 неделя жизни) – специфичность 89% (H van Laerhoven et al. Pediatrics 2013; V131(is1). Prognostic Tests in Term Neonates with HIE: a systematic Review)
- MRS – чувствительность – 82% и специфичность 95% (Thayyil S et al. Pediatrics, 2010;125:382-95)

*Поэтапная ранняя диагностика возможных осложнений
постгипоксических повреждения ГМ у новорожденных*



Основные нейровизуализационные паттерны перинатального повреждения головного мозга

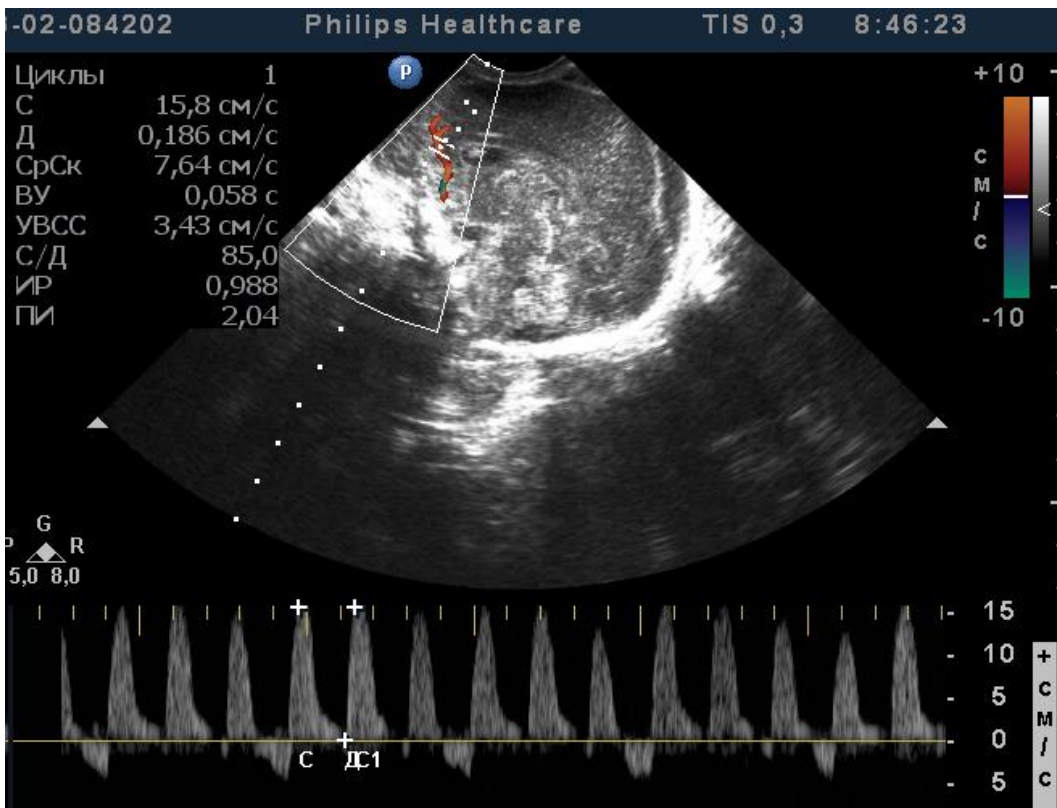
*у недоношенных
новорожденных:*

- Повреждение БВ, СВ
- ВЖК
- Нарушение церебрального созревания

*у доношенных
новорожденных:*

- Базальные ганглии/зрительные бугры
- РЛС
- Кора б.полушарий
- Субкортикальное БВ
- Ствол мозга
- Медиальный отдел височной доли

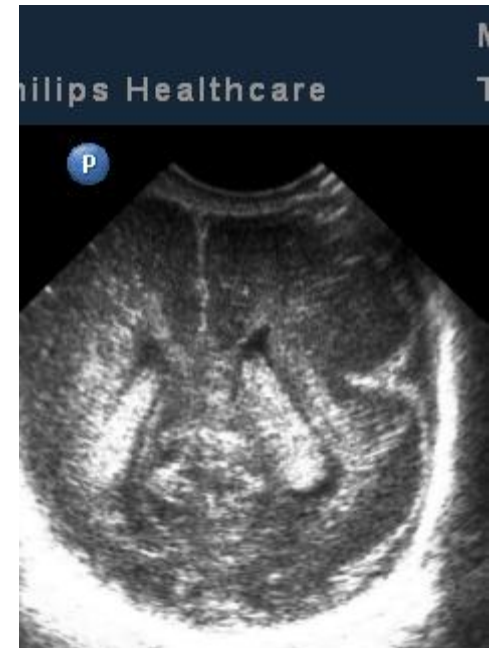
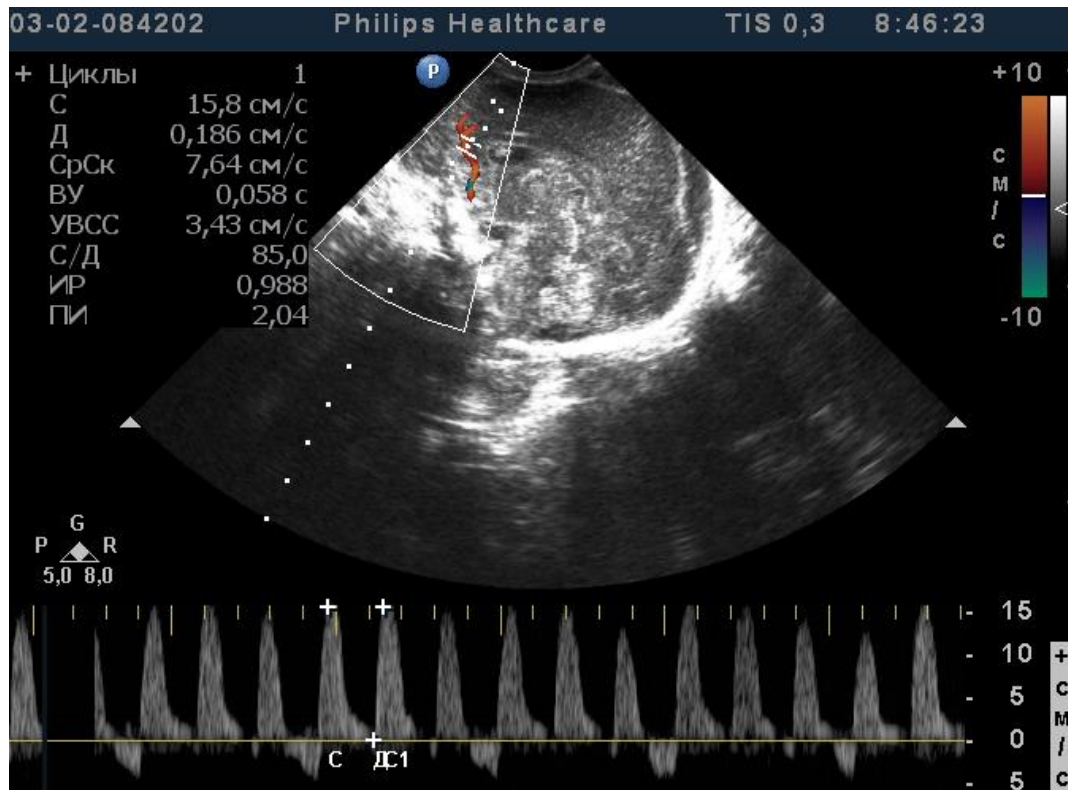
Комбинированная УЗД (НСТГ + доплер УЗД) в оценке церебральной ишемии у новорожденных детей



Определение скоростных потоков на передней и средней мозговых артериях: V систолическая, средняя, диастолическая, IR .
IR : (сист. скорость) - (диастолическая скор.) / сист скорость кровотока.
Норма: 0,7-0,84

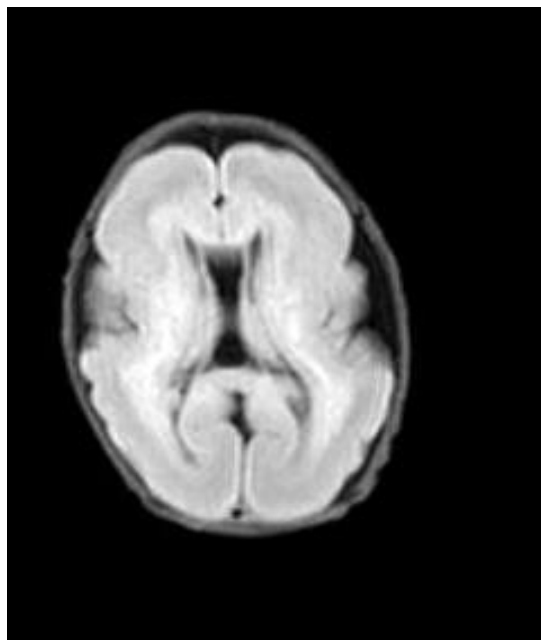
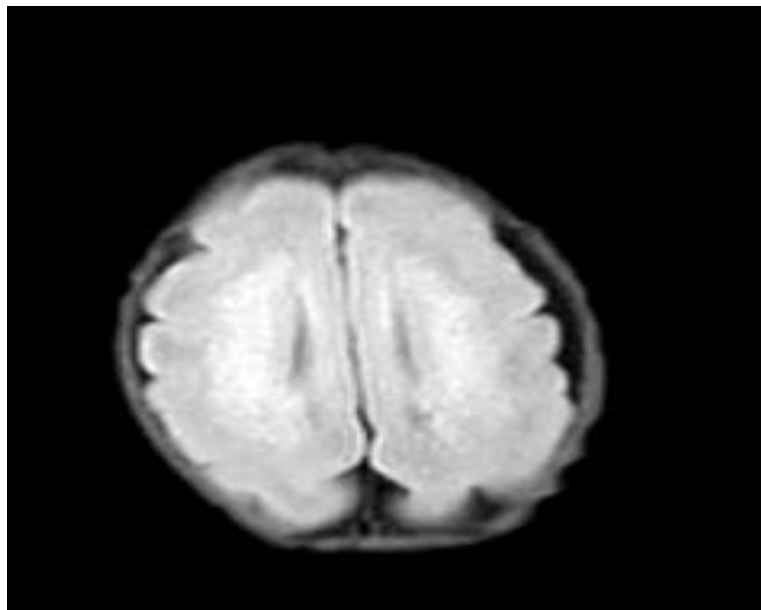
Пример проведения исследования скоростных потоков передней мозговой артерии.

НСГ в остром периоде ГИПГМ у недоношенного ребенка



Допплер передней мозговой артерии(ИР 0.98), Усиление эхо – сигнала от перивентрикулярных зон. СПб ГПМУ.

МРТ (тотальное повреждение белого вещества головного мозга), тот же пациент



In order to assess IR within the first 72 hours of life and its correlation with an adverse outcome, newborns with WML were divided into three subgroups: 1. low IR (< 0.61), 2. normal IR ($0.61-0.85$) and 3. high IR (> 0.85), which were compared in terms of the outcome of the white matter lesion on ultrasound examination (adverse or not) and in terms of survival or not. J Pediatr (Rio J). 2006;82(3):221-6.

Аксиальные сканы, Flair, собственные данные.

Прогностическая ценность измерения скоростных потоков на передней мозговой артерии у недоношенных новорожденных с ЭНМТ (собственные данные)

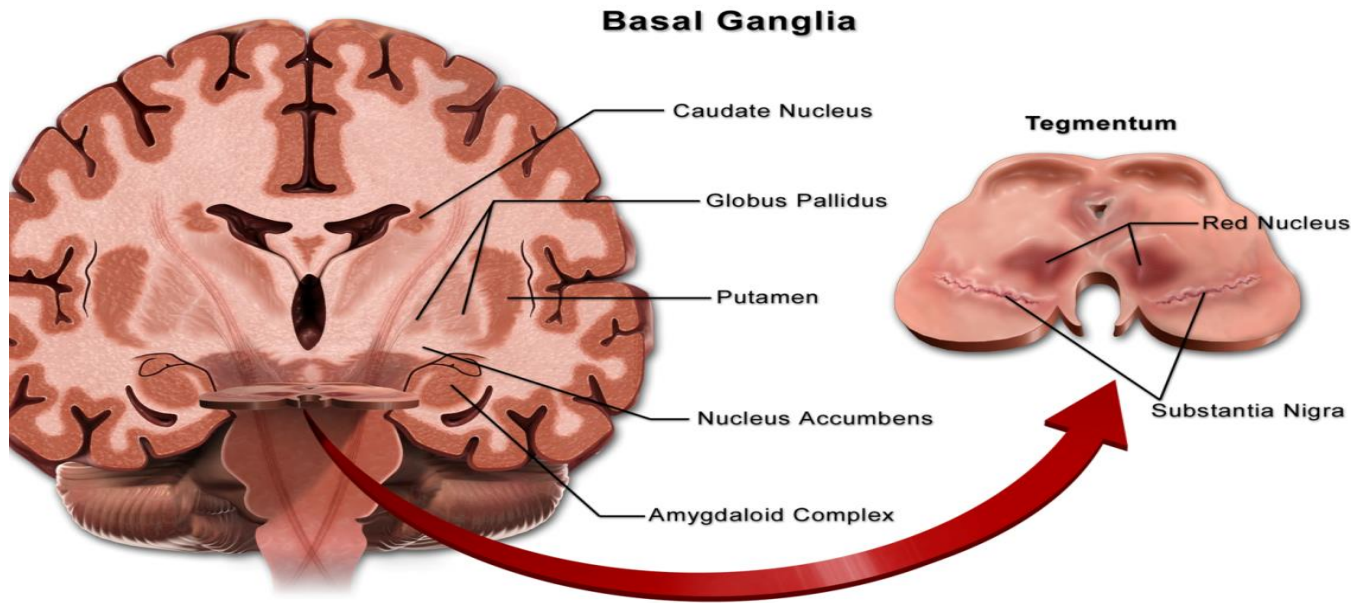
Группа 1 (25,52±2,73 недель гестации), МРТ патология головного мозга в 1 мес жизни: ВЖК, повреждение белого вещества.

- PSFV-15,41±5,62cm/s
- EDFV – 0,52±0,61 cm/s
- IR – 0,94±0,09

Группа 2 (25,89±1,89 недель гестации), без МРТ патология головного мозга в 1 мес жизни.

- PSFV-17,23±11,5cm/s
- EDFV – 5,16±4,5 cm/s
- IR – 0,75±0,1

*МРТ паттерны церебральных повреждений.
Повреждение базальных ганглиев (BG) и зрительных
бугров*



Клиника повреждения баз ганглиев:

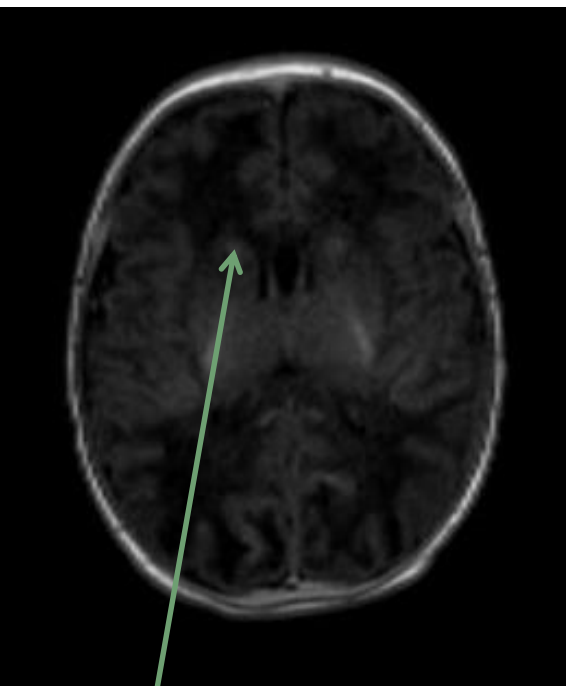
Неонатальный период – кратковременные судороги, нарушение кормления/сосания.

Постнатальный период

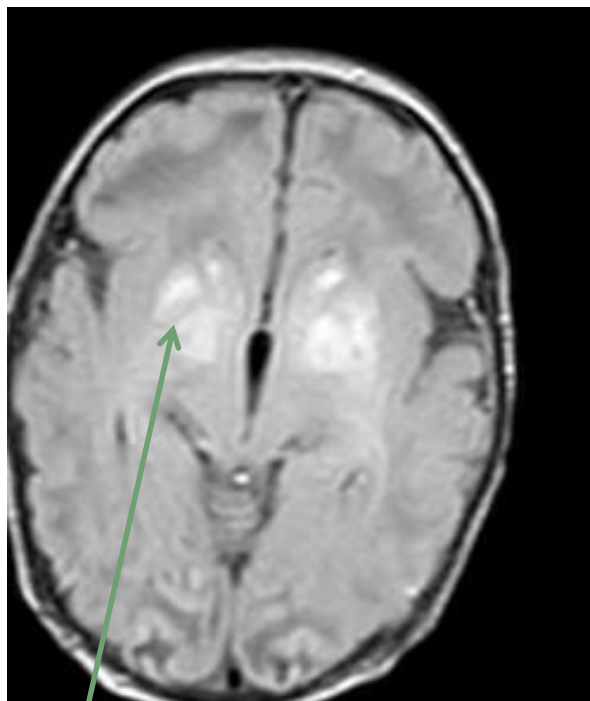
– двухстороннее – спастические СР, микроцефалия, эпилепсия, нарушение зрения.

-лентиформные, вентролатеральные ядра – дискинетическая форма СР с нормальным ментальным развитием.

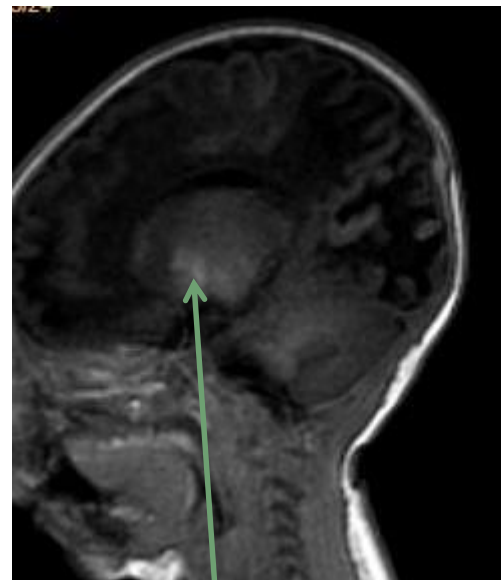
*МРТ паттерны церебральных повреждений.
Повреждение базальных ганглиев*



TFE 3D ax.



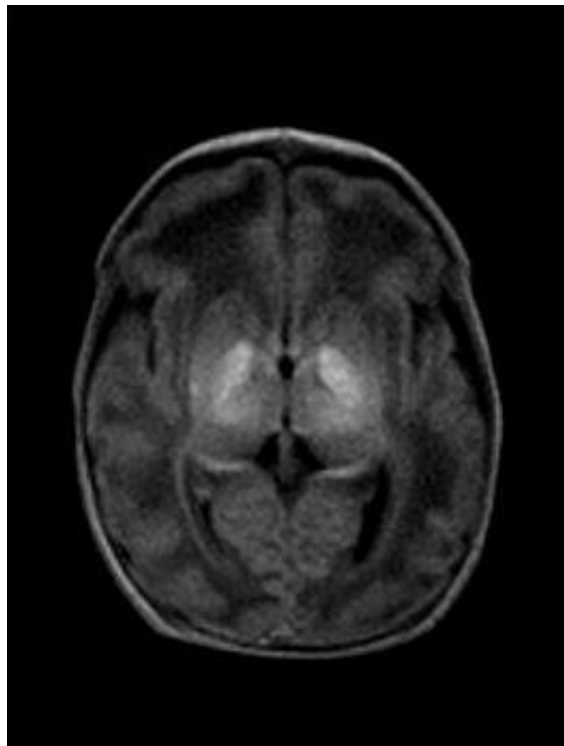
Flair ax



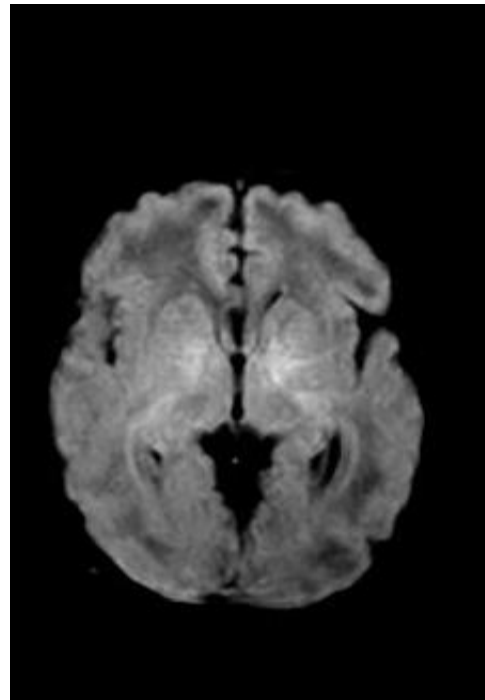
cor 3D T1. СПб
ГПИМУ.

О.асфиксия, судороги, нарушение мышечного тонуса.

*Повреждение базальных ядер у доношенного новорожденного
(Ангар 2/3/5б), возраст –
2 недели.*

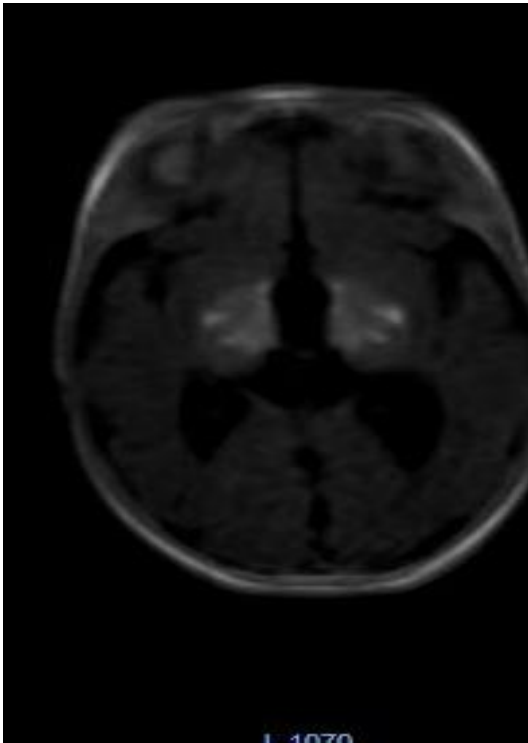


T1 ВИ, ах.

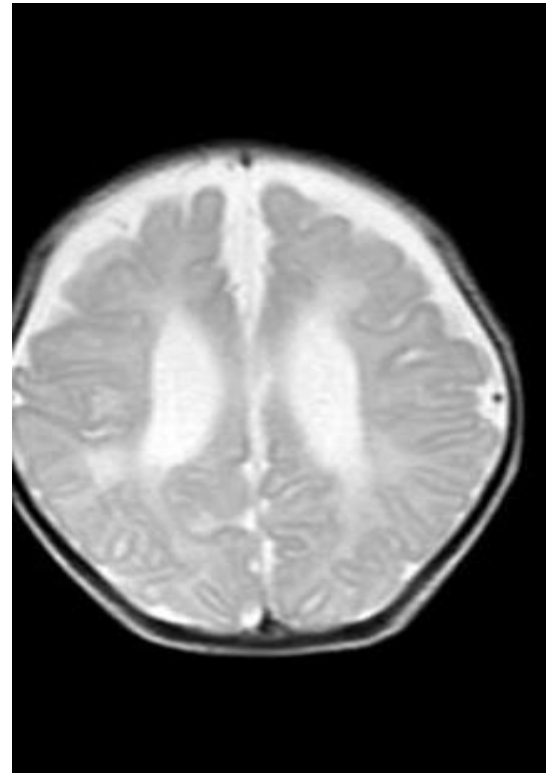


Flair, ах. СПб ГПМУ

*Геморрагическое пропитывание базальных ядер
(последствие интранатальной асфиксии)
у доношенного новорожденного.
Возраст 2 мес. Вегетативное состояние.*

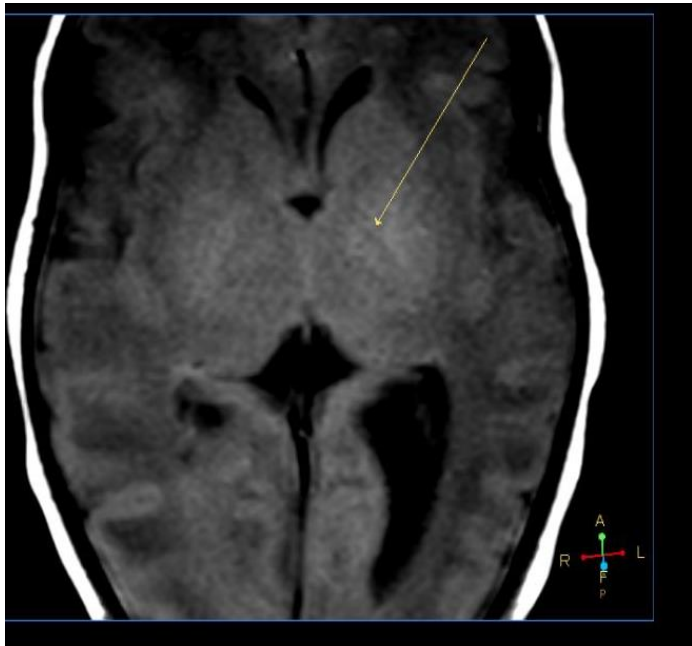


T1 ВИ, акс: базальные ганглии.

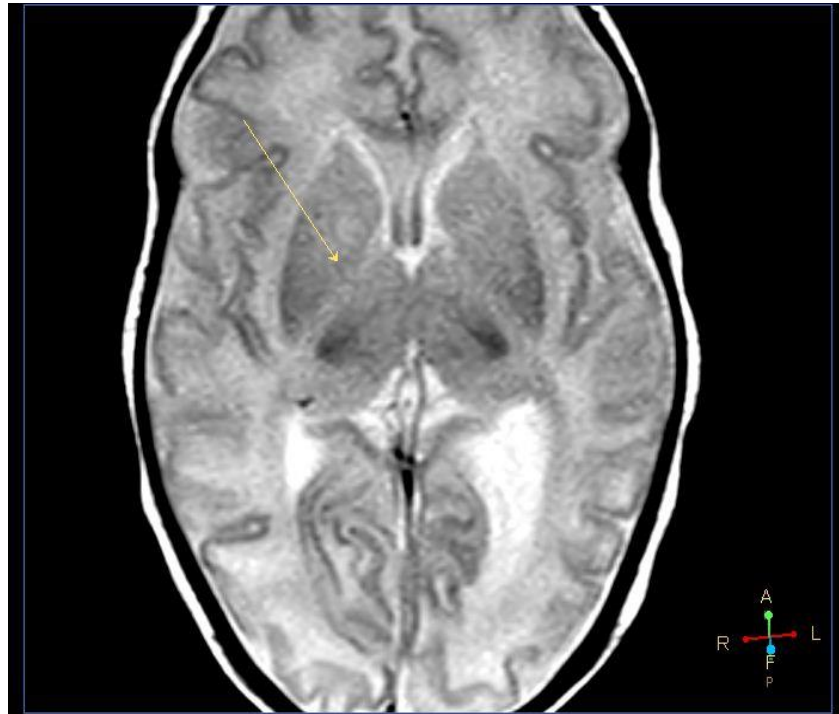


T2 ВИ, акс: перивентрикулярный глиоз.
СПб ГПМУ.

*МРТ паттерны церебральных повреждений.
Снижение интенсивности сигнала в T1
ВИ при повреждении PLIC*



T1 WI, ax



T2 WI, ax

**Клиника отсроченных осложнений –
моторные нарушения (спастическая форма СР).**

МРТ паттерны церебральных повреждений.

Повреждение ствола головного мозга

- Наблюдается в остром периоде: отек, повреждение кортикоспинального тракта, некроз.
- Высока вероятность летального исхода, тяжелого неврологического исхода (проблемы с питанием, требуется наложения гастростомы).
(Martinez Viarge , *Neurology* 2011).

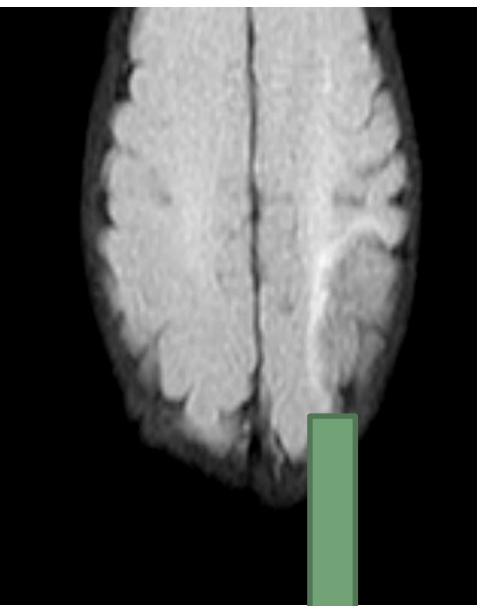


T1WI 3D , sag (изменения в области покрышки). СПб ГПМУ.

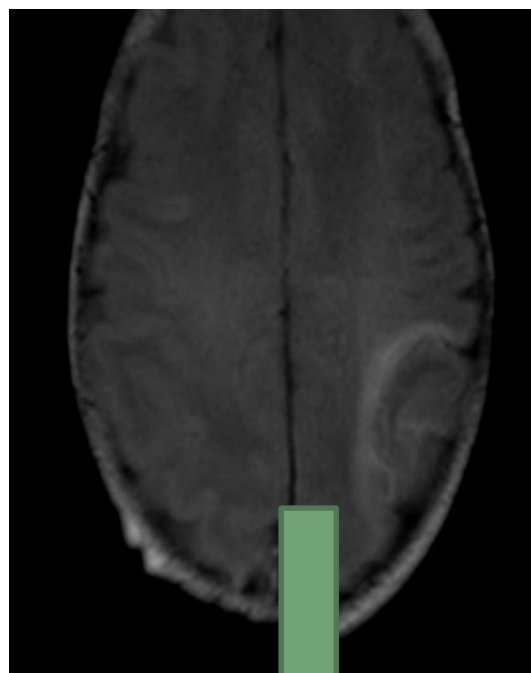
*МРТ паттерны церебральных повреждений.
Повреждение граничных зон церебральных
сосудов (продолгованная асфиксия)*

- *Анатомия* - повреждение зон передне – средней артерий; повреждение зон средне – задней мозговых артерий.
- Сопровождается повреждением белого вещества в подлежащих областях + отделов коры б.п.
- *Макроморфология*: чаще атрофия, глиоз; реже – кистозная энцефаломалация.
- *Манифестация клиники*:
- *атрофии, глиоза* (после 12 мес) - ЗРР, поведенческие нарушения, эпилепсия.
- *кистозной энцефаломалации* – тетрапарез, бульбарные нарушения, микроцефалия + хореоатетоз.

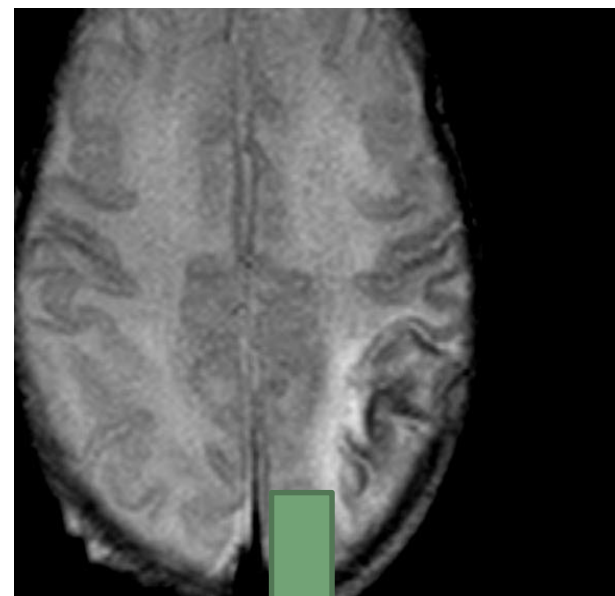
*Инсульт (бассейн левой ВСА): стык
средне – задней мозговых артерий
СПб ГПМУ*



Flair, ах



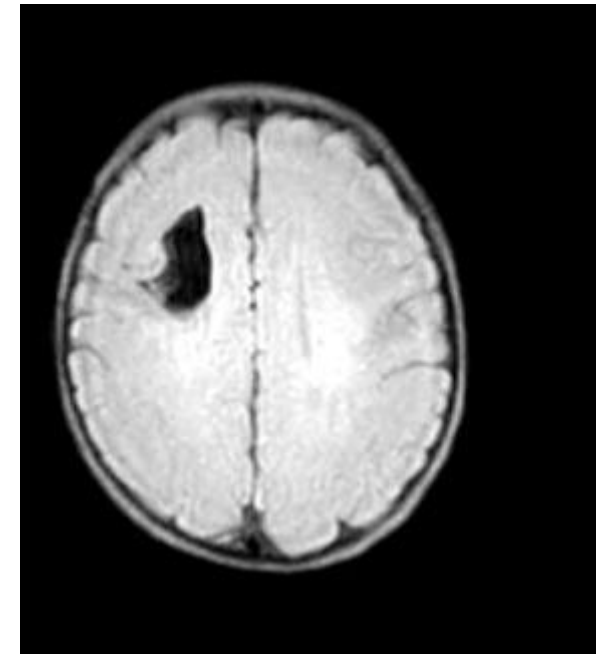
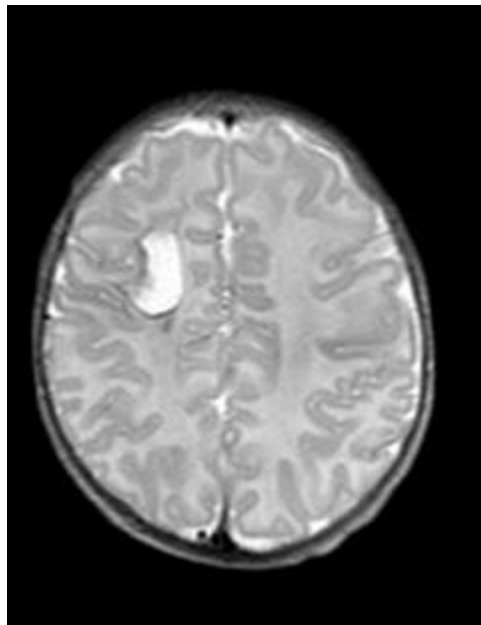
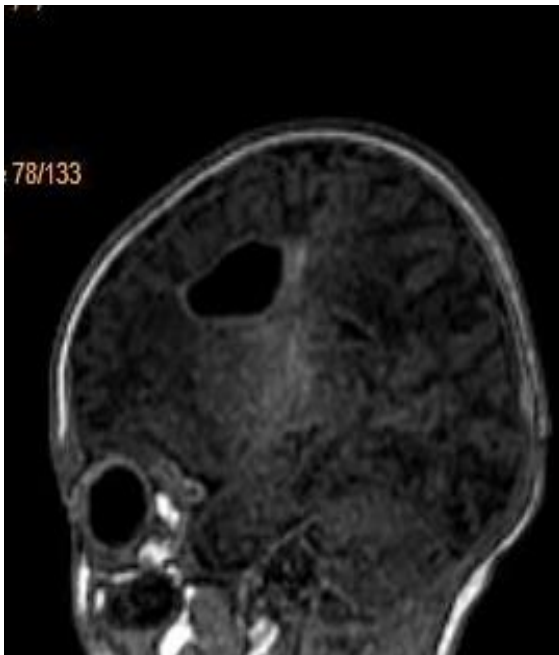
Pds, ах



T2WI, ах

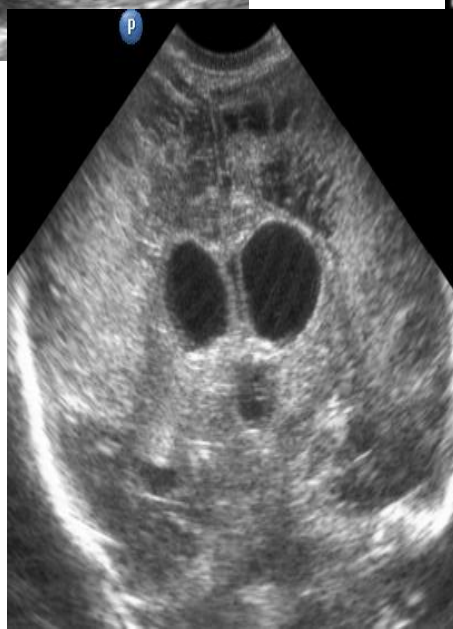
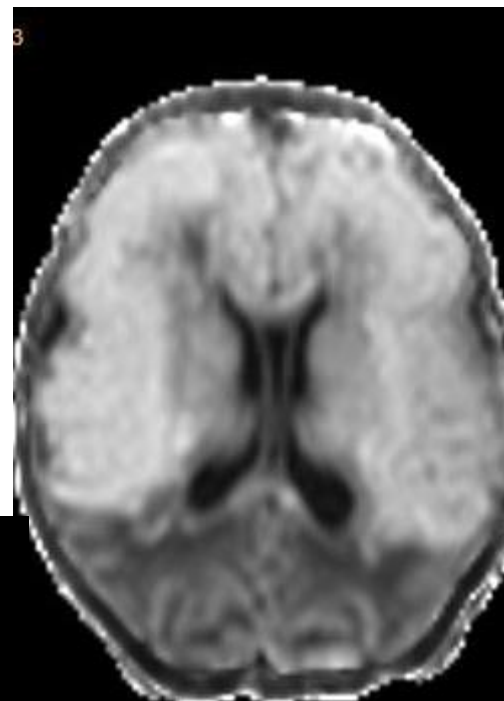
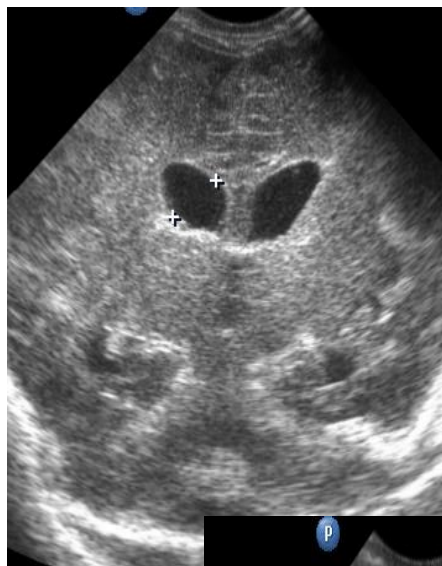
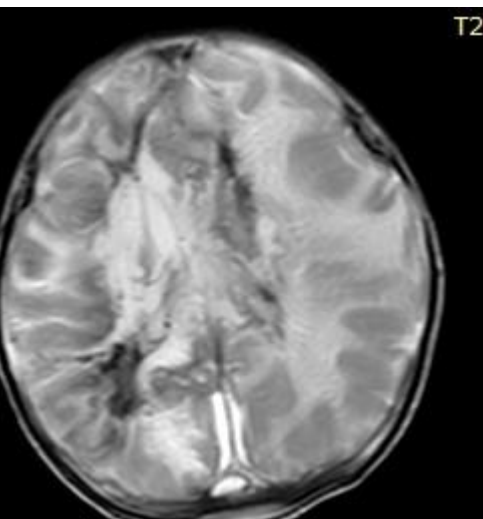
О.асфиксия, доношенный. СПб ГПМУ

*Повреждение граничных зон
бассейна ВСА
(внутриутробный инсульт, доношенный
новорожденный)*



T1 TFE 3d sag; T2WI, ax; Flair, ax. Повреждение правой лобной доли (передне – среднемозговая артерии). СПб ГПМУ.

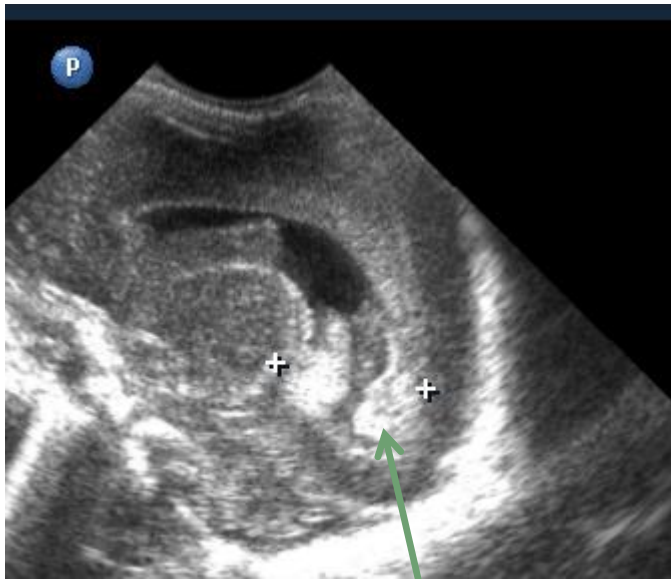
Нейроизображение мультикистозной энцефаломалации (острая и хроническая стадия)



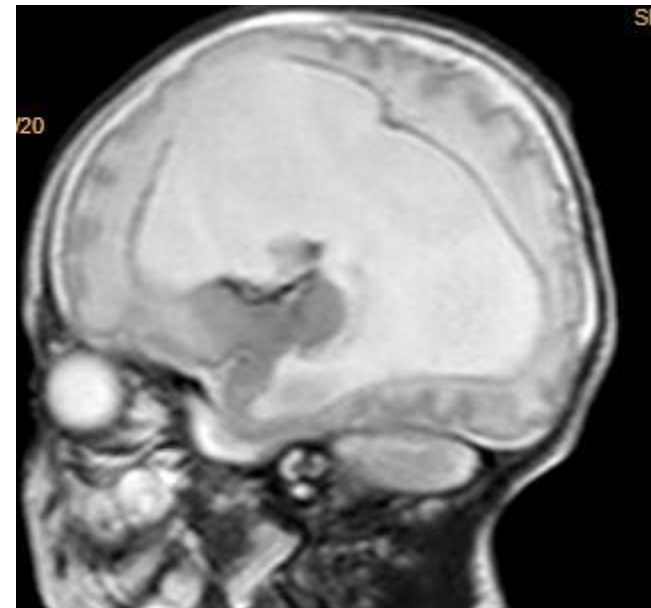
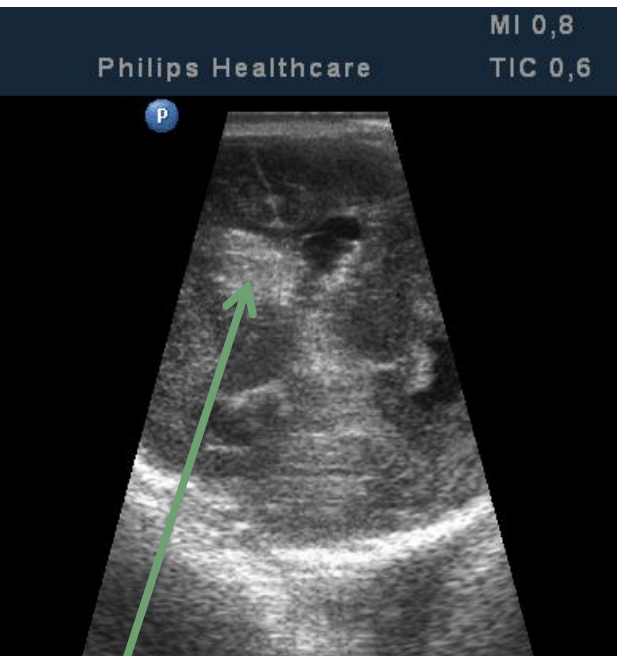
Основные осложнения ГИПГМ у недоношенных новорожденных

- *ВЖК* → гидроцефалия, повреждение белого вещества (атрофические изменения, перивентрикулярный инфаркт) → моторные нарушения, ЗПМР, эпилепсия, нарушения зрения и слуха.
- *ПВЛ* → спастическая форма СР, ЗПМР, нарушение зрения, эпилепсия.
- Диффузное поражение белого вещества → когнитивные и зрительные нарушения, эпилепсия (Bano S. J Ped neuerosci,2017;12:1-6).
- Повреждение мозжечка (Hintz SR et al. Pediatrics,2015;135(1):p32-42) манифестация к 32 мес →
двигательные нарушения 48%, ЗРР – 42%, аутизм -37%, поведенческие нарушения – 34%.

ВЖК (из герминального матрикса), острый период, недоношенный с ЭНМТ, данные НСГ

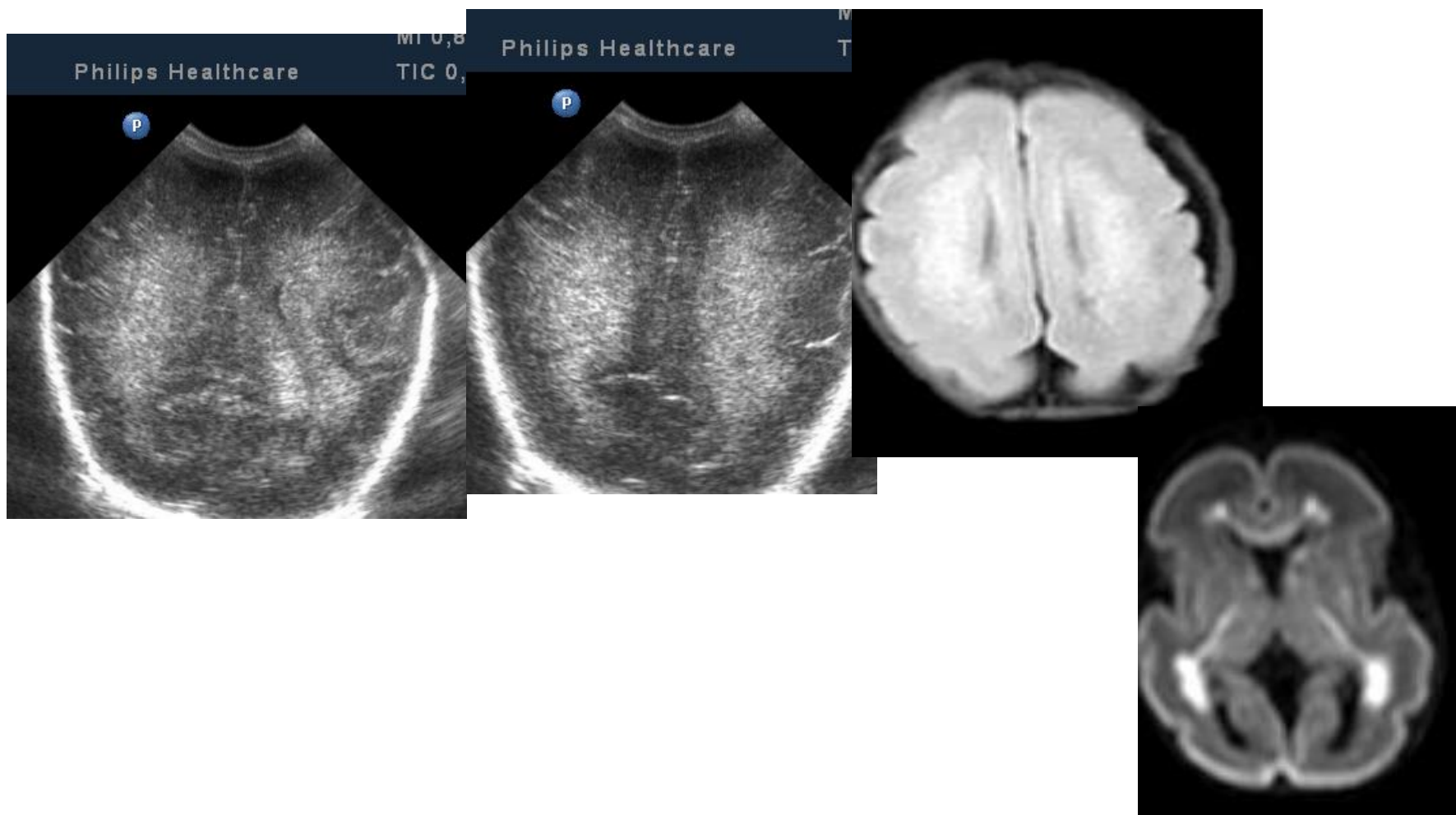


Трансформация ВЖК у недоношенных новорожденных.



НСГ (фронтальные сканы), МРТ (T2), сагитал.

Острый период тотального повреждения белого вещества мозга у недоношенных детей

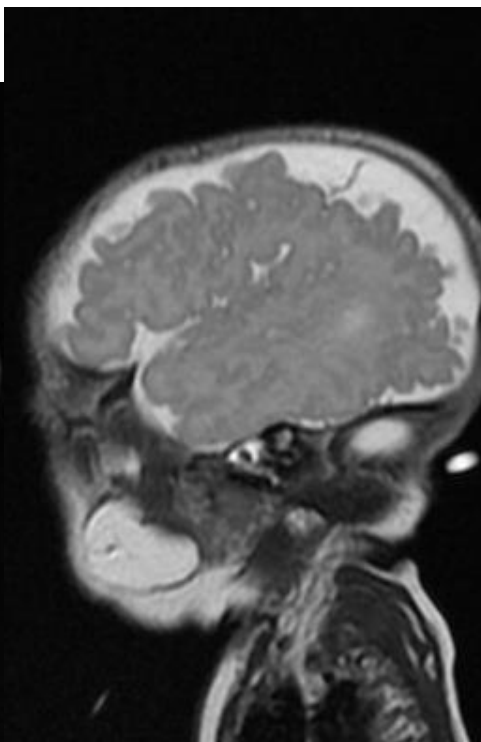


НСГ, МРТ (верх - Flair, ниж. рисунок - DWI). СПб ГПМУ.

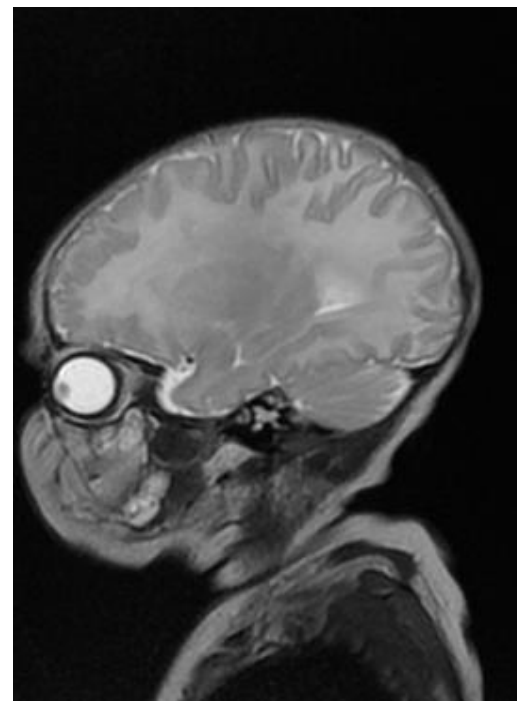
*МРТ изображения хронических изменений
головного мозга у детей с ПВЛ (СПб ГПМУ)*



Гидроцефалия, ПВ кисты,
T2 ВИ



Уменьшение
объема мозга,
T2ВИ



Истончение коры, T2 ВИ.

МРС в диагностике ГИПГМ

- Определение в базальных ганглиях у доношенных новорожденных (первые 10 суток):
 \uparrow lactat/creatinin, \uparrow lactat/choline \rightarrow церебральная ишемия.
- Длительное сохранение \uparrow NAA, \downarrow choline \rightarrow плохой прогноз
- У недоношенных новорожденных – МРС не рекомендуют, тк \uparrow lactat/ NAA в норме.

Нейрофизиологические методы: неонатальная ЭЭГ в диагностике ГИПГМ

- Использование многоканальной записи с размещением электродов по международной системе в неонатальной модификации.
- Время записи – не менее 60 минут.
- Мониторирование с параллельной записью видео (24-72 часа).
- *Вопросы:*
 - время начала записи
 - система классификации патологических паттернов ЭЭГ как предикторов неврологических осложнений.

ЭЭГ предикторы неблагоприятного исхода ГИ поражений головного мозга

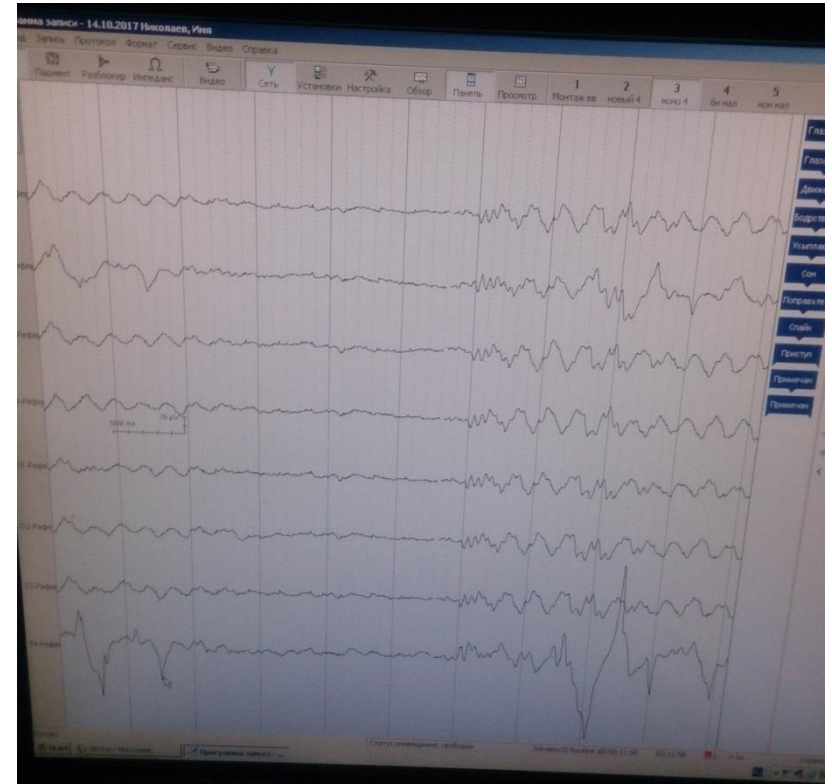
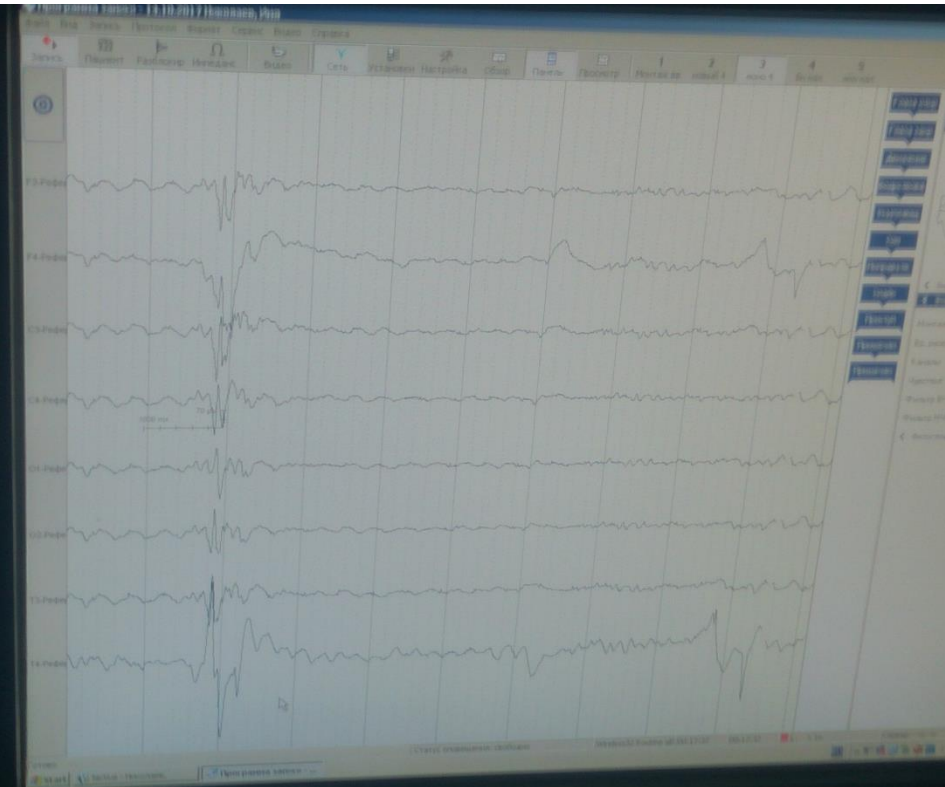
Доношенные новорожденные

- Депрессия основного ритма
- Фокальные эпилептиформные паттерны
- Межполушарная асимметрия
- Паттерн вспышка - подавление

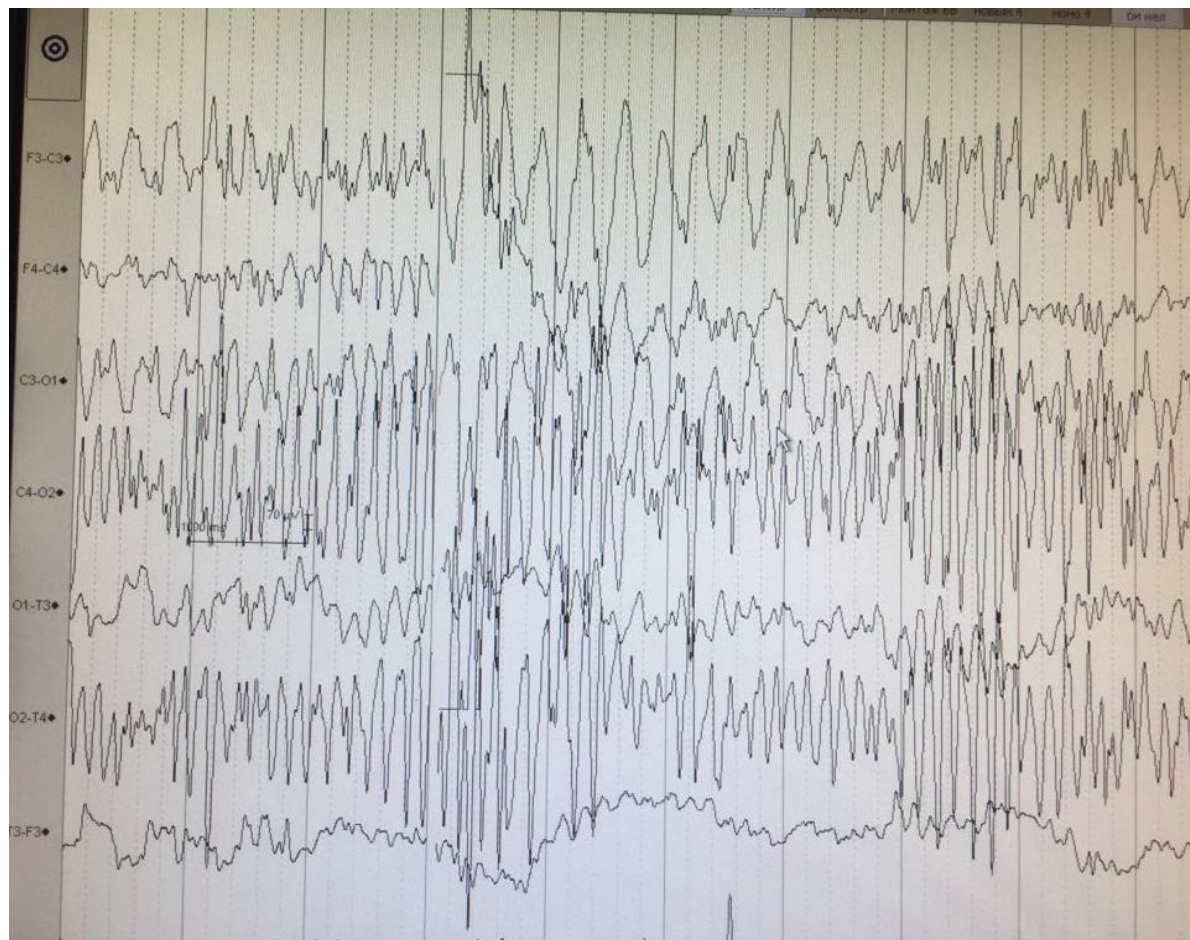
Недоношенные новорожденные (собственные данные)

- Длительные межвспышечные интервалы
- Депрессия вспышек
- Длительное сохранение транзиторных паттернов, запаздывание появления транзитов (дельта –щетки, полиспайки)
- Межполушарная асимметрия менее 70%

Патологические паттерны ЭЭГ доношенного новорожденного



Иктальный паттерн у доношенного новорожденного



Заключение

- *Необходимость ранней диагностики ПГПГМ у новорожденных детей (в неонатальный период) для раннего реабилитационного вмешательства, создания индивидуальной реабилитационно-диспансерной карты ребенка.*
- *Поэтапный и комплексный подход к ранней диагностике ПГПГМ у новорожденных детей.*
- *Поиск достоверных, высокочувствительных, безопасных технологий ранней диагностики ПГПГМ у новорожденных детей.*



Н. М. Амосов:

Если нельзя вырастить ребенка, чтобы он не болел, то, во всяком случае, поддерживать у него высокий уровень здоровья вполне возможно....