

На правах рукописи

Березина Виктория Владимировна

**Исследование адаптационных возможностей кровотока
перитуморальной зоны опухолей головного мозга**

03.00.13 – физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Нижний Новгород – 2008

Работа выполнена в федеральном государственном учреждении «Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» на базе отделения нейротравмы и позвоночно-спинномозговой патологии (МЛПУ «Городская клиническая больница № 39).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Кравец Леонид Яковлевич

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук Мухина Ирина Васильевна

доктор медицинских наук Щербаков Виталий Иванович

Ведущая организация: Российский научно-исследовательский институт нейрохирургии им. профессора А.Л. Поленова

Защита состоится «25» сентября 2008 года в 15 часов на заседании диссертационного совета Д 212.166.15 при Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского (603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

Автореферат разослан «15» августа 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.б.н., доцент

Корягин А.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Опухоли головного мозга занимают пятое место среди опухолей других локализаций и являются одной из наиболее серьезных проблем современной онкологии. Это объясняется поражением жизненно важных центров регуляции функций организма, замкнутостью черепной коробки, вследствие чего быстро нарастает дислокационный синдром, труднодоступностью новообразования для хирургического удаления (Ярцев В.В., 1967; Astrup J. et al., 1981; Угрюмов В.М. с соавт., 1984).

Успех лечения опухолей головного мозга во многом зависит от радикальности оперативного вмешательства, установления истинных границ патологического процесса и, в то же время, от максимально возможного сохранения нервной ткани, окружающей новообразование, предупреждения вторичного послеоперационного отека мозга (Moskalenko Y. et al., 1980; Lassen N.A. et al., 1987; King W.A., Black K.L., 1991). Одним из основных факторов, определяющим клиническую симптоматику опухоли головного мозга, ее динамику и прогноз, является наличие перитуморальной зоны (Угрюмов В.М. с соавт., 1984; Declerk Y.A. et al., 1994) – потенциально сохраненной мозговой ткани вокруг патологического очага, где «нейроны больны, но еще не умерли» (“penumbra zone”) (Lassen N.A., Astrup J., 1987).

Перитуморальная зона опухоли головного мозга является «буфером» между патологически измененной и здоровой нервной тканью. От того, насколько глубоки в ней изменения, носят ли они обратимый или необратимый характер зависит не только способность к послеоперационному восстановлению самой этой области, но и развитие вторичного отека и ишемии, а также и то, в каком объеме следующей за ней здоровой ткани придется противостоять агрессии опухоли (Lassen N.A., Astrup J., 1987; King W.A., Black K.L., 1991). Поэтому, определение функциональной сохранности перитуморальной зоны – приоритетная задача нейрохирургии и нейрофизиологии.

Нервная ткань не имеет собственных энергетических ресурсов и полностью зависит от адекватного кровоснабжения (Москаленко Ю.Е., Фрайман В., 1980), поэтому ее функциональное состояние может быть оценено на основе сохранности регуляции локального кровотока.

В известных нам отечественных и зарубежных работах по локальной церебральной гемодинамике в клинике и эксперименте отражено статическое состояние микроциркуляции и вязко-упругих свойств вокруг патологического очага (Кравец Л.Я., 1998), нарушения ауторегуляции при сосудистых поражениях головного мозга (Семенютин В.Б., 1999, 2003), реакции крупных венозных синусов на функциональные

нагрузки с гипервентиляцией, компрессионным тестом, ортостатической пробой (Шахнович А.Р, Шахнович В.А., 2000), изучены варианты реперфузионной адаптации (Мухина И.В., 2003). Оценена реактивность микроциркуляции коры головного мозга на различные фармакологические и физические (нагревание, охлаждение, электростимуляция) тест-нагрузки в эксперименте на животных (Мchedlishvili Г.И., 1989; Александрин В.В., 2001; Щербаков В.И., 2002).

Несмотря на это, варианты нарушений регуляции локального кровотока в перитуморальной зоне опухоли, а также их зависимость от гистологической структуры и локализации новообразования остались не изучены. Отсутствует единая, простая и удобная для операционного применения методика функционального тестирования, адекватно, быстро, неинвазивно отражающая регуляторный резерв локального кровотока коры головного мозга. Не разработан универсальный критерий для прогноза динамики перитуморальной зоны опухоли, сопоставимый с тяжестью состояния больного в ближайшем послеоперационном периоде.

Практически отсутствует информация о венозной циркуляции перитуморальной зоны. Известны работы по изучению кровотока в прямом синусе и его реакции на ортостатическую нагрузку с помощью транскраниальной доплерографии (Shahnovich A.R., 1996; Шахнович В.А., Галушкина А.А., 1999) и оценке полушарного венозного кровотока по одновременному измерению давления в центральной вене сетчатки глаза и скорости кровотока в прямом синусе (Музлаев Г.Г. с соавт., 2002), но венозная сеть коры больших полушарий остались вне поля зрения ученых, в то время как венозный застой и венозная гиперемия способствующим задержке воды в ткани и развитию отека (Auer L.M., Johansson B., 1980; Мchedlishvili Г.И., 1989; Kuznetsov P.F., 1997), в особенности при постишемической адаптации (Большаков О.П., Науменко А.И., 1998; Мухина И.В., 2004).

Цель работы: исследование нарушений локального кровотока перитуморальной зоны при опухолях головного мозга человека.

Задачи исследования:

1. Разработать методику оценки реактивности сосудов коры головного мозга в ходе оперативного вмешательства с помощью микровазкулярной доплерографии и тепловидения.

2. Оценить реакцию локального кровотока перитуморальной зоны на декомпрессию (вскрытие твердой мозговой оболочки), сопоставить с реактивностью магистральных артерий.

3. На основе функционального теста классифицировать типы изменений локальной ауторегуляции, соотнести их с вариантом гистологической структуры и локализацией опухоли.

4. Установить роль венозной сосудистой сети в процессе адаптации локального кровотока перитуморальной зоны опухоли головного мозга.

5. Выявить наиболее информативный показатель функционального состояния перитуморальной зоны опухоли головного мозга, сопоставимый с вариантами послеоперационной динамики.

Новизна исследования. В работе впервые дифференцированы варианты изменений локальной сосудистой реактивности вокруг опухоли. Впервые для этой цели использован модифицированный холодовой тест с орошением коры головного мозга физиологическим раствором определенной температуры. Впервые исследованы варианты венозной динамики на этапах оперативного вмешательства путем контактного лоцирования мелких конвексительных вен вокруг опухоли. Впервые рассчитан «критерий устойчивости» микроциркуляторного русла вокруг объемного образования, учитывающий динамику венозного кровотока и сопоставимый с течением ближайшего послеоперационного периода.

Получен патент на изобретение «Способ оценки реактивности сосудов коры перитуморальной зоны супратенториальных опухолей» (Кравец Л.Я., Воловик М.Г., Колесов С.Н., Березина В.В., Шелудяков А.Ю.) №2269287 от 10.02.2006. Приоритет от 06.07.04 г. (№ 2004120642)

Научно-практическая значимость темы. Дифференцированы адаптационные и патологические изменения локального кровотока в перитуморальной зоне опухоли головного мозга. Получены новые данные о роли венозной микроциркуляции в процессе адаптации кровотока к росту объемного образования, декомпрессии мозга, постишемической реперфузии. Применение метода микроваскулярной доплерографии и тепловидения для оценки регуляторных возможностей локального кровотока и расчета коэффициента устойчивости перитуморальной зоны в нейрохирургии эффективно в плане прогноза геморрагических осложнений при вскрытии твердой мозговой оболочки, уточнения границ патологического процесса, коррекции хирургической тактики в плане радикальности оперативного вмешательства и времени установки ретракторов, для прогноза восстановления перитуморальной зоны после операции.

Положения, выносимые на защиту:

1. Методика оценки реактивности локального кровотока с помощью доплерографии и тепловидения в процессе оперативного вмеша-

тельства позволяет дифференцировать патологические изменения циркуляции от адаптационно-приспособительных.

2. Венозный отдел микроциркуляторного русла имеет адаптационный резерв, превышение которого ведет к значительному снижению «устойчивости» перитуморальной зоны опухоли головного мозга.

3. Критерий устойчивости перитуморальной зоны опухоли, учитывающий венозную динамику адекватен для оценки степени поражения и возможности восстановления данной зоны коры головного мозга.

Апробация работы. Фрагменты диссертационного исследования были доложены на конференции молодых ученых «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 1998); II Съезде нейрохирургов России (Н.Новгород, 1998); межобластных конференциях Нижегородского нейрохирургического центра (Вологда, 1999; Кострома, 2000; Н.Новгород, 2003).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, из них 4 в изданиях, рекомендованных ВАК.

Внедрение в практику. Результаты настоящего исследования используются в работе нейрохирургических отделений МЛПУ «Городская клиническая больница №39» г. Н. Новгорода, проведено ознакомление специалистов вновь разработанным методикам на межобластных конференциях нейрохирургов в г. Костроме (2000 г), г. Сыктывкаре (2004 г.), г. Йошкар-Оле (2007 г.).

Объем и структура диссертации: диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, главы обсуждения результатов, заключения, выводов. Список литературы включает 108 отечественных и 111 зарубежных источников. Работа содержит 18 таблиц, 41 рисунок.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика материала

Работа основана на анализе данных о состоянии мозгового кровотока у 120 больных, оперированных по поводу опухолей головного мозга в Нижегородском нейрохирургическом центре в период 1999-2007 гг. Из них мужчин – 46 (38,3%), женщин – 74 (61,7%). Средний возраст составил $44,1 \pm 11,3$ лет.

Основными критериями распределения больных на группы был вариант гистологической структуры и локализация опухоли, степень выраженности признаков внутричерепной гипертензии (ВЧГ) (табл.1).

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от гистологической структуры и локализации опухоли, степени выраженности признаков ВЧГ

| | Нет признаков ВЧГ | Умеренно выраженные признаки ВЧГ | Грубо выраженные признаки ВЧГ | Выходящие на кору головного мозга | Подлежащие коре не глубже 1,5 см | Не выходящие на кору | Всего |
|-------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------|-------|
| Глиомы | 7 | 17 | 20 | 29 | 12 | 3 | 44 |
| Менингиомы | 9 | 18 | 10 | 37 | | | 37 |
| Аденомы гипофиза | 5 | 3 | 2 | | | 10 | 10 |
| Метастазы рака | | 1 | 3 | 3 | 1 | | 4 |
| Продолженный рост | 4 | 14 | 7 | 19 | 5 | 1 | 25 |
| Всего | 25 | 53 | 42 | 88 | 18 | 14 | 120 |

При анализе результатов учитывалось также состояние больного после операции (табл.2).

Таблица 2.

Распределение больных в зависимости от течения ближайшего послеоперационного периода

| Гистологическая структура опухоли | | Группа 1* | Группа 2 | Группа 3 | Всего |
|--|-------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Менингиомы (в том числе 2 – прод. рост) | | 35 | 3 | 1 | 39 |
| Глиальные опухоли (в том числе – 23 – прод. рост) | 1-2 ст. зл. | 15 | 3 | | 18 |
| | 3-4 ст. зл. | 24 | 18 | 7 | 49 |
| Аденомы гипофиза | | 9 | 1 | | 10 |
| Метастазы рака | | 2 | 1 | 1 | 4 |
| Всего: | | 85 | 26 | 9 | 120 |

* группа 1 – положительная послеоперационная динамика, группа 2 – длительный нестабильный послеоперационный период (осложненное течение), группа 3 – умерло после операции.

Методика исследования

В качестве методов диагностики патологического процесса и изучения послеоперационной динамики использовались компьютерная (или магнитно-резонансная) томография, осмотры окулиста, неврологический осмотр, до- и послеоперационная транскраниальная доплерография (ТКДГ).

Для оценки кровотока в ходе оперативного вмешательства использовались доплерографические методики и нейротепловидение (ТВ).

Всем больным исследование выполнялось по строго определенной схеме: 1) транскраниальная доплерография средних мозговых артерий (СМА) на этапах вводного наркоза с одновременным контролем АД. Оценка реакции магистральных артерий на гипервентиляцию; 2) после удаления костного лоскута (через интактную ТМО) и после вскрытия ТМО снималась тепловизионная картина и проводилась микроваскулярная доплерография (МВДГ) артерий и вен в перитуморальной зоне опухоли; 3) реакцию на функциональную нагрузку оценивали методами МВДГ в 2 точках перитуморальной зоны сразу после орошения охлажденным физиологическим раствором, через 1 и через 2 мин. Тепловизионная картина снималась в режиме 2-х минутного мониторинга (снимки через каждые 20 с).

Транскраниальная доплерография выполнялась отечественной ультразвуковой диагностической системой “Doplex-2500“ фирмы “Astel Electrontech“ (г. Рыбинск) датчиками 2 и 4 МГц. Использовалась общепринятая методика (Aaslid R. et al., 1989) для зондирования СМА через височное “окно“ и общих сонных артерий на шее.

За норму брались показатели средней линейной скорости кровотока (срЛСК) в СМА 62 ± 10 см/с; индекса периферического сопротивления (PI) $0,83 \pm 0,015$. Затруднение перфузии диагностировалось при снижении срЛСК в СМА менее 40 см/с и одновременном повышении PI более 1,0; паттерн гиперперфузии (гиперемии мозга) – повышение срЛСК в СМА более 60 см/с и снижением PI менее 0,70. Коэффициент реактивности на гипервентиляцию в норме K_p^- от 0,40 до 0,59 (Гайдар Б.В. с соавт., 1998).

Методика микроваскулярной доплерографии использовалась для определения скорости кровотока в корковых артериях и венах ультразвуковыми датчиками аппарата Doplex-2500, работающими на частоте 8 и 16 МГц. Диаметр исследуемых сосудов 0,2-1,0 мм. Глубина санации составляет 0,75-30 мм. За норму принималась средняя скорость кровотока в артериях интактных областей коры равная $13,0 \pm 2,34$ см/с, $PI_{арт} = 0,70 \pm 0,09$.

Тепловизионные исследования производились с помощью портативного термографического сканера Thermovision 470 фирмы «Agema» (Швеция). Информация обрабатывается на компьютере типа IBM-PC с помощью специального пакета программ IRWIN- 5.21, который позволяет измерять температуру в отдельных, произвольно выбранных точках и областях, строить гистограммы и термопрофили, измерять пространственные характеристики температурных полей, отражать динамические показатели в серии зарегистрированных термопаттернов. Температурная чувствительность прибора составляет $0,1^{\circ}\text{C}$, пространственное разрешение 1 мм, регистрация производится в реальном масштабе времени.

Оценка реактивности сосудов коры головного мозга проводилась с помощью: 1) холодной функциональной пробы, которая представляет собой однократное орошение коры физиологическим раствором, охлажденным до температуры 18°C . Рассчитывался коэффициент реактивности (для 1 и 2 минут) $K_x = \text{срЛСК}_2 / \text{срЛСК}_1$, где срЛСК_1 – средняя скорость кровотока до пробы, срЛСК_2 – средняя скорость кровотока через 1 (или 2) минуты от начала пробы. Тепловизионным методом оценивалась скорость восстановления исходных температур ($^{\circ}\text{C}$) $K_r = (T_2 - T_1) / t$, где T_2 – средняя температура в конце пробы, T_1 – средняя температура в начале пробы, t – время между первым и последним измерением.

2) по реакции на вскрытие ТМО, которая может быть условно приравнена к тесту с постокклюзионной реперфузией (Кондратьев А.Н., 2002; Кротовский Г.С. с соавт., 2003) оценивалась величина прироста кровотока по сравнению с исходным и время, в течение которого реактивная гиперемия исчезала. Рассчитывался коэффициент усиления кровотока (овершута) (Семенютин В.Б., 1995) $K_o = V_2 / V_1$, где V_2 – срЛСК через 30 с после вскрытия ТМО, V_1 – срЛСК измеренная через ТМО.

3) реактивность магистральных артерий оценивалась по тесту с гипервентиляцией с помощью аппарата ИВЛ. Коэффициент реактивности рассчитывался по формуле $K_p = 1 - V_1 / V_0$, где V_0 – исходная срЛСК, V_1 – срЛСК после гипервентиляции.

Математическая и статистическая обработка полученных цифровых данных, производилась с помощью персонального компьютера, пакета программ Microsoft Office (Excel, Word, Power Point, Access) и Statistica 6.0. Оценка достоверности различия средних производилась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента (Гублер Е.В., 1978). В качестве критерия взаимосвязи анализируемых признаков использован непараметрический ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r) (Зайцев Г.Н., 1991).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка реактивности локального артериального кровотока перитуморальной зоны опухоли головного мозга

В условиях сохраняющейся компрессии установлены следующие состояния локального артериального кровотока вокруг опухоли:

– в 65,8% случаев отмечалась ишемия перитуморальной зоны, среднее значение скорости кровотока составило $5,049 \pm 3,01$ см/с. В этой группе преобладали инкапсулированные и оболочечные опухоли, оказывающие преимущественно механическое воздействие на окружающую ткань;

– в 23,4% случаев регистрировалась гиперемия перитуморальной зоны. Средняя скорость кровотока составила $16,8 \pm 3,56$ см/с. Наибольший удельный вес здесь имели глиальные опухоли 3-4 степени злокачественности с инфильтративным ростом;

– в остальных 10,8% случаев отмечался мозаичный кровоток, когда есть сочетание участков со сниженной и повышенной перфузией (с градиентами от 4 до 13 см/с). Средняя скорость кровотока составила $9,7 \pm 2,19$ см/с. По удельному весу в группе преобладали глиомы.

Данные доплерографии подтверждаются параллельными тепловизионными исследованиями: ишемии перитуморальной зоне соответствовал плавный или пикообразный термопаттерн, характеризующиеся снижением теплового излучения коры вокруг опухоли. Зарегистрирован у 67,5% больных. Гиперемии перитуморальной зоны соответствовал реверсивный термопаттерн, характеризующийся повышением интенсивности свечения коры вокруг опухоли. Зарегистрирован у 25,8% больных. Мозаичная термокартина отмечена у остальных 6,7% больных.

Получены достоверные различия ($p < 0,05$) в структуре локального кровотока коры в зависимости от характера патологического процесса: в перитуморальной зоне опухолей, прорастающих кору, кровоток ниже, чем при субкортикальных новообразованиях.

Минимальные абсолютные значения скорости кровотока регистрировались при конвекситальных менингиомах (до 3,0 см/с) в «зоне обкрадывания» идущей на расстоянии 1,5-2 см, за окружающими опухоль питающими сосудами.

Максимальные абсолютные значения скорости кровотока регистрировались на коре в проекции глиобластом – до 30 см/с.

В группе с продолженным ростом опухоли кровотоки перитуморальной зоны имел значительные градиенты, но в целом снижен (больше при продолженном росте менингиом) и составил в среднем $8,77 \pm 4,19$ см/с.

Исходное состояние локального кровотока перитуморальной зоны коррелирует с магистральным церебральным кровотоком только в случае остро выраженной «затрудненной перфузии» – кровотока коры головного мозга снижен как в перитуморальной зоне, так и в интактных областях – в 19 случаях. При полушарной гиперемии и в группе с нормоперфузией различие вариантов локального кровотока не достоверно ($p > 0,05$), с незначительным преобладанием в каждой группе ишемии перитуморальной зоны.

Предварительная оценка сохранности локальной регуляции была проведена на этапе вскрытия ТМО, когда в ответ на резкое изменение внутричерепного давления отмечалось явление реперфузионной гиперемии. По рассчитанному нами коэффициенту усиления кровотока (K_0) больные были разделены на 3 группы:

- значение K_0 до 1,1 когда на вскрытии ТМО изменения были незначительны наблюдалось в 15,0% случаев. Снижение кровотока вероятнее всего было связано с сочетанием факторов: усилением венозного оттока более чем на 300% и недостаточностью магистрального притока крови (патологический спазм более крупных сосудов), когда происходит дополнительная ишемизация коры. В 62,5% случаев это были глиальные опухоли (глиобластомы). В этой группе зарегистрировано 3 случая (2 больных с продолженным ростом глиобластомы и 1 – с гигантской парасагиттальной менингиомой) резкого нарастания отека (вспучивания) мозга. Данный феномен можно связать с наиболее грубым влиянием опухоли на мозг: нарушением регуляции магистральных артерий, ишемией полушария в целом;

- превышение K_0 значений 3,0 мы расценивали как вазомоторный паралич и декомпенсированное состояние кровотока перитуморальной зоны. Такие значения зарегистрированы в 14,2% случаях. Из них 2 случая сопровождалась геморрагическими осложнениями во время операции;

- большинство значений K_0 находились в диапазоне 1,1-2,9, что оценивалось как сохранность регуляции и компенсированное состояние кровотока перитуморальной зоны – 70,8% больных. Значительная «ширина» диапазона K_0 связана с тем, что в одном случае кровотока восстанавливается после реактивной гиперемии до исходного уровня, в другом – до значений, сравнимых с интактной корой. И тот и другой случай был расценен как нормальная артериальная регуляция, способная как скомпенсировать, так и восстановить кровоток перитуморальной зоны.

Выявлена средняя корреляция $r=0,57$ ($p=0,014102$) между магистральной регуляцией и локальной реакцией на декомпрессию: при сохранности реактивности магистральных артерий ($K_p^- = 0,42-0,50$) «мягче»

реакция локального кровотока на вскрытие ТМО ($K_0 < 2,5$). При снижении дилататорного резерва значительно увеличивается процент критических реакций локального кровотока (19,3% по сравнению с 9,9% в группе с нормальной реактивностью магистральных артерий).

ТВ исследование во всех случаях фиксировало повышение температуры коры на $1,5-2^{\circ}\text{C}$ в перитуморальной зоне и у 107 больных термограмма через 1 минуту после вскрытия ТМО соответствовала данным МВДГ. На данном этапе наиболее важна тепловизионная динамика у остальных 13 больных, когда резко возрастает или появляется мозаичность температурных значений в перитуморальной зоне, что свидетельствует о перераспределении локального кровотока между микрозонами.

При проведении функциональной холодовой пробы дифференцировано 4 варианта артериальной динамики:

1. Срыв ауторегуляции характеризовался снижением кровотока и не восстановлением его до исходного уровня, либо инвертированной реакцией – максимальной дилатацией сосудов, приводящей к увеличению кровотока от исходного уровня более чем на 20%. Наблюдалось нами у 21 (17,5%) больного преимущественно при глиальных опухолях III-IV степени злокачественности и их продолженном росте (76,1% от группы). Коэффициент реактивности был ниже 0,80.

По ТВ-данным регистрируется продолжительное по времени снижение температуры исследуемого участка коры. Скорость восстановления температуры была ниже $1,2^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ и к концу 2 минуты исходного значения не достигала. Зарегистрировано у 20% больных (преимущественно с продолженным ростом опухоли). В 2 случаях (гигантская парасагиттальная менигиома и метастаз рака молочной железы) через 2 мин кора оставалась «разогретой» выше исходного уровня на $1,9^{\circ}\text{C}$ и $2,3^{\circ}\text{C}$ соответственно.

2. Субкомпенсированное состояние расценивалось нами, когда снижение кровотока наблюдалось более 30 сек с последующим нарастанием, но не восстановлением исходного уровня к концу 2 минуты. Явление наблюдалось в 10 (8,4%) случаях. Какого-либо преобладания того или иного гистологического варианта опухоли в группе не отмечалось. Коэффициент реактивности составил от 0,80 до 0,95. По тепловидению регистрировалось повышение мозаичности свечения коры, нарастание температурных градиентов, исходная температура не восстанавливалась к концу 2 минуты.

3. Компенсированное состояние характеризовалось адекватной констрикторной реакцией и далее кровотоки постоянно стабильно восстанавливались, к концу 2 минуты достигал или был незначительно ниже исходного уровня. Явление наблюдалось у 28 (23,3%) больных в основ-

ном при менингиомах и продолженном росте опухолей с длительным периодом ремиссии, а также глиомах I-II ст. злокачественности. Коэффициент реактивности находился в диапазоне 0,95-0,99.

По тепловидению исходные температуры восстанавливались ко 2 минуте измерений. Скорость восстановления температуры до 1,5⁰С/мин.

4. У остальных 61 больного (51%) зарегистрирована нормальная реакция сосудов на пробу в виде активного восстановления кровотока в пределах 1 мин. Наиболее характерно для кровотока коры в проекции аденом гипофиза (80% общего числа аденом) и перитуморальной зоне менингиом (56,7% от общего числа менингиом). Коэффициент реактивности составил 0,99-1,15.

Тепловизионная динамика также выражалась в восстановлении температуры до исходного уровня к концу 1 минуты. Скорость восстановления была равна или более 2,2⁰С/мин.

В среднем прирост кровотока от момента охлаждения до конца 2 минуты составил 22,93±11,3% (диапазон от отрицательных значений – 3,1% до 67,7%). Табл.3.

Таблица 3

Распределение больных по степени сохранности локальной сосудистой реактивности в гистологических группах

| | Норма | | Компенсация | | Субкомпенсация | | Срыв регуляции | | Всего больных |
|---|-------------|------|-------------|------|----------------|-----|----------------------|------|---------------|
| | МВДГ | ТВ | МВДГ | ТВ | МВДГ | ТВ | МВДГ | ТВ | |
| Коэффициент реактивности (K _p) | 0,99-1,15 | | 0,95-0,98 | | 0,81-0,94 | | менее 0,80 или >1,25 | | |
| Средняя скорость восстановления температуры, ⁰ С/с | 2,2 и более | | 1,6-2,1 | | 1,1-1,5 | | Менее 1,1 | | |
| Методы исследования | МВДГ | ТВ | МВДГ | ТВ | МВДГ | ТВ | МВДГ | ТВ | |
| Глиальные опухоли | 20 | 21 | 9 | 13 | 3 | 2 | 12 | 8 | 44 |
| Менингиомы | 20 | 16 | 10 | 16 | 3 | 1 | 4 | 4 | 37 |
| Аденомы гипофиза | 8 | 7 | 1 | 2 | 1 | 1 | | | 10 |
| Продолженный рост опухоли | 10 | 11 | 8 | 6 | 3 | 2 | 4 | 6 | 25 |
| Метастазы рака | 3 | 2 | | 1 | | | 1 | 1 | 4 |
| Всего | 61 | 57 | 28 | 38 | 10 | 6 | 21 | 19 | 120 |
| % от общего числа больных | 50,8 | 48,0 | 23,3 | 32,0 | 8,4 | 5,0 | 17,5 | 15,0 | |

Получена достоверная разница ($p < 0,05$) реактивности в гистологических группах: кора в проекции аденом гипофиза преимущественно находятся в состоянии нормальной регуляции, менингиом – в компенсированном состоянии, глиом и метастазов рака – в нормальном (астроцитомы, выходящие на кору или подлежащие ей не более чем на 1,5 см в глубину) или декомпенсированном состоянии (глиобластомы). В группе продолженного роста достоверных преобладаний того или иного «класса реактивности» не отмечалось.

Локализация опухоли по отношению к коре связана с вариантом реактивности слабой корреляционной зависимостью $r=0,22$ ($p=0,430104$): глубинные опухоли менее влияют на регуляцию кровотока в корковых сосудах. Среди опухолей, подлежащих коре до 1,5 см процент суб- и декомпенсированного состояния незначительно ниже (6,7%) по сравнению с выходящими на кору опухолями (7,5%), в группе прорастающих кору опухолей разница в классах реактивности не достоверна ($p > 0,05$).

Оценка динамики локального венозного кровотока вокруг опухоли головного мозга

Венозный кровоток перитуморальной зоны опухоли до вскрытия ТМО максимально снижен (на 70-85% по сравнению с конвексительной веной коры по краю операционного доступа), имеет ламинарное течение и не передает пульсации. Скорость кровотока по венозным сосудам зарегистрирована в диапазоне от 1,56 см/с до 7,22 см/с (в среднем $3,68 \pm 1,31$ см/с). Ее средние абсолютные значения составили: при менингиомах 4,11 см/с, при метастазах рака 3,12 см/с, при аденомах гипофиза 5,3 см/с, при глиальных опухолях 3,29 см/с. Наиболее низкий ламинарный поток регистрируется в венах перифокальной зоны и проекции глиобластом – 2,9 см/с. Разница в гистологических группах достоверна ($p < 0,05$).

На этапе вскрытия твердой мозговой оболочки скорость кровотока в конвексительных венах резко возрастает в среднем на $210,3 \pm 72,0\%$ от исходного. СрЛСК составила $11,17 \pm 3,85$ см/с.

Время адаптации “неустойчивого” венозного кровотока колеблется от 30 с до 2 мин в зависимости от степени диффузного отека, увеличивающего жесткость всех систем мозга.

На этапе стабилизации гемодинамических параметров после вскрытия ТМО возможны 2 варианта венозной динамики:

- положительная зарегистрирована нами в 66,7% случаев. Расценивалась как оптимизация венозного оттока, увеличение скорости по от-

ношению к исходному уровню, сохранение стабильной пульсации вен. Средняя скорость кровотока устанавливалась на уровне $4,76 \pm 1,22$ см/с.

- отрицательная характеризовалась снижением амплитуды доплерограммы, прекращением пульсации, уменьшением эластичности венозного резервуара за счёт прогрессирования вторичного вазогенного отёка мозга. Зарегистрирована нами в 33,3% случаев.

Венозная динамика имеет среднюю корреляцию $r=0,56$ ($p=0,022307$) с течением ближайшего послеоперационного периода: при нормализации венозного оттока у 83,7% (67) больных отмечается положительная послеоперационная динамика. Осложненный п/о период зарегистрирован у 13,7% больных (11). Умерло 3 больных.

При отрицательной венозной динамике затяжной или осложненный послеоперационный период отмечался в 15 (37,5%) случаях. У 18 (45,0%) больных п/о период был гладким. Умерло 6 больных.

Также и по артериальной реактивности: у больных с отрицательной венозной динамикой повышается процент суб- и декомпенсированного состояния локальной регуляции (14,8% по сравнению с 7,2% в группе с нормализацией венозного оттока).

Получена достоверная разница ответа на реактивную гиперемия при декомпрессии в группах по венозному оттоку ($p<0,05$):

1) у большинства – 59 случаев (50,8%) нормализация венозного оттока совпадала с нормализацией артериального. У 21 больного (17,5%) на фоне нормализации венозного оттока отмечалось снижение артериального кровотока, что можно расценить как нарушение реактивности артерий (преимущественно в случаях глиом – 57,1% от группы).

2) на фоне венозной дисфункции (40 больных – 33,3%) нормальная регуляция артерий наблюдалась только у 10 больных (8,3%), преимущественно с менигиомами, в остальных случаях отмечались:

- нарушения артериальной регуляции (19 человек (15,8%), вплоть до геморрагии (2 случая));

- либо срыв ауторегуляции и снижение артериального кровотока пропорционально нарастающему отеку, усугубление ишемии перитуморальной зоны – у 11 больных (9,1%).

Расчет коэффициента устойчивости

Нами предложен интегральный показатель – коэффициент устойчивости, учитывающий оба изученных фактора – артериальную регуляцию и венозный отток, который имеет наибольшую ранговую корреляцию $r=0,81$ ($p=0,0026$) с течением ближайшего послеоперационного периода. Его формула выглядит следующим образом:

$$K_{уст} = K_{арт\ реакт} / K_{вен}, \text{ где}$$

$$K_{арт\ реакт} = ЛСК_{после\ пробы} / ЛСК_{исх}, \quad K_{вен} = ЛСК_{исх} / ЛСК_{стаб}$$

Диапазон выше 1,2 (в нашем исследовании до 3,0) зарегистрирован у 39,2% больных и свидетельствует об устойчивости системы (функциональной надежности). Сюда вошли больные, у которых зарегистрирована нормальная регуляция при любом варианте венозной динамики или компенсированное состояние регуляции на фоне положительной венозной динамики. Это показатель активной адаптации перитуморальной зоны с сохранением регуляторных механизмов.

При коэффициенте ниже 1,2 (37,5% больных) перитуморальная зона опухоли не устойчива. В эту группу входят больные с компенсированной артериальной регуляцией при отрицательной венозной динамике и больные с субкомпенсированным состоянием артериальной реактивности при нормализации венозного оттока. Это показатель уязвимости перитуморальной зоны, достижения функционального предела регуляторных механизмов. Увеличивается вероятность послеоперационного отека или ишемии.

Значения менее 0,75 (23,3% больных) – прогностически неблагоприятный вариант, когда вероятность восстановления этого участка коры сомнительно. Эту группу составляют больные со срывом регуляции при любом варианте венозной динамики и больные с субкомпенсированной реакцией на пробу при отрицательной венозной динамике.

Итак, с применением разработанного способа оценки микрососудистой реактивности установлено, что адаптационные возможности локального кровотока вокруг церебральных опухолей в 49% случаев ограничены. В наибольшей степени изменения локальной реактивности зависят от гистологического варианта опухоли (вернее, от условного времени роста) и локализации новообразования по отношению к коре, в меньшей степени – от уровня ВЧГ и состояния магистральной регуляции. Субкомпенсация является границей «обратимости» адаптационных процессов, в ряде случаев в этой группе при нарушении венозного оттока наступали необратимые структурные изменения перитуморальной зоны.

Вариант венозной динамики является решающим фактором, определяющим устойчивость перитуморальной зоны в группах с компенсированной и субкомпенсированной регуляцией артериального кровотока. Затруднение венозного оттока резко ограничивает компенсацию и адаптационные возможности системы локальной регуляции. Венозный сосуд имеет резерв адаптации, реализующийся при декомпрессии мозга. Он зависит от адекватности артериальной регуляции, жесткости окружающих тканей (степени отека), венозного оттока полушария в целом. Сильной корреляционной зависимостью он связан с тяжестью состояния больного до операции и в ближайшем послеоперационном периоде.

Устойчивость перитуморальной зоны определяется сочетанием факторов: венозным оттоком и сохранностью регуляции, в том числе магистральной. А влияние гистологического варианта и локализации опухоли менее выражено.

Установлены значения скорости локального артериального кровотока, за пределами которых наступает срыв регуляции: более 18 см/с и менее 4 см/с.

Использованные методики тепловидения и доплерографии подтвердили свою эффективность в диагностике состояния перитуморальной зоны опухоли головного мозга в процессе оперативного вмешательства.

ВЫВОДЫ

1. Дифференцировано четыре степени адаптационных изменений локального кровотока вокруг новообразования: норма, компенсация, субкомпенсация и срыв регуляции. Локальная реактивность сохранена у 51% больных, преимущественно при оболочечных опухолях головного мозга и аденомах гипофиза. Компенсация (23,3% больных) отмечена преимущественно при глиальных опухолях 1-2 степени злокачественности и их продолженном росте. Субкомпенсация зарегистрирована у 8,4% больных. Исчерпание регуляторных возможностей отмечено у 17,5% больных с глиальными опухолями III-IV степени злокачественности и их продолженным ростом.

2. Изменения реактивности локального кровотока перитуморальной зоны опухоли зависят от темпа роста (гистологического варианта) опухоли $r=0,5$ ($p=0,0296$) и локализации ее по отношению к коре $r=0,61$ ($p=0,0138$), в меньшей степени от уровня магистрального кровотока $r=0,20$ ($p=0,410$) и выраженности признаков внутричерепной гипертензии $r=0,14$ ($p=0,441$).

3. Способность регуляторных механизмов нивелировать реактивную гиперемию при декомпрессии отражена в разработанном нами коэффициенте усиления кровотока (K_0). Значения менее 1,1 соответствуют сужению границ регуляции; более 3,0 – декомпенсированному состоянию локального кровотока (вазомоторный паралич); в диапазоне 1,1-2,9 – сохранности регуляции и компенсированному состоянию локального кровотока. Более всего K_0 коррелирует с магистральной регуляцией $r=0,67$ ($p=0,0122$).

4. Вариант венозной динамики является решающим фактором, определяющим устойчивость перитуморальной зоны в группах с компенсированной и субкомпенсированной регуляцией артериального кровотока. Дифференцирована положительная (зарегистрирована у 66,7% боль-

ных) и отрицательная (зарегистрирована у 33,3% больных) венозная динамика.

5. Разработан интегральный показатель функционального состояния перитуморальной зоны опухоли, отражающий степень сохранности артериальной регуляции и состояние венозного оттока – коэффициент устойчивости ($K_{уст}$). При значениях более 1,2 система локального кровотока перитуморальной зоны активно адаптируется к изменениям, менее 1,2 система становится неустойчивой к возмущениям, ниже 0,75 исследуемый участок коры не восстанавливает свои функции.

6. Разработан способ оценки реактивности локального кровотока перитуморальной зоны супратенториальных опухолей с помощью микроваскулярной доплерографии и тепловидения. Доказана его эффективность для определения нарушений регуляции кровотока.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. ***Березина В.В.**, Кравец Л.Я., Воловик М.Г., Шелудяков А.Ю. Использование холодовой пробы для интраоперационной оценки реактивности микрососудов перитуморальной зоны супратенториальных опухолей //Вестник Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского. – Нижний Новгород. – 2008. – Вып. №3.- с.61-62

2. ***Березина В.В.**, Кравец Л.Я., Воловик М.Г., Шелудяков А.Ю. Реакция локального кровотока перитуморальной зоны супратенториальных опухолей на частичную декомпрессию мозга (вскрытие твердой мозговой оболочки) //Физиология человека. – М. – 2008.- №4.- с.45-46

3. ***Березина В.В.**, Шелудяков А.Ю. Динамика венозного кровотока перитуморальной зоны супратенториальных опухолей в процессе оперативного вмешательства //Региональное кровообращение и микроциркуляция. – М. – 2008.- №3. – с.25-26

4. ***Березина В.В.**, Шелудяков А.Ю. Расчет «коэффициента устойчивости» перитуморальной зоны супратенториальных опухолей //Тихоокеанский медицинский журнал. – Владивосток.- 2008.- №3.- с.31-32

5. **Березина В.В.**, Зубов А.А., Кравец Л.Я. Динамика мозговой макроциркуляции при ушибах головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния //Материалы Всероссийской конф. мол. нейрохирургов «Поленовские чтения» 16-17 марта 2001. – СПб. – 2001. – с.106-108.

6. **Березина В.В.**, Шелудяков А.Ю., Кравец Л.Я. Методология изучения церебрального венозного кровотока при нейрохирургических

вмешательствах //Материалы Всероссийской конф. молодых ученых «Поленовские чтения». – СПб. – 1998. – с. 110

7. **Березина В.В.**, Шелудяков А.Ю., Кравец Л.Я. Расчет «коэффициента устойчивости» перитуморальной зоны супратенториальных опухолей //Материалы Всероссийской конф. «Поленовские чтения». – СПб. – 2008. – с. 113-114.

8. Воловик М.Г., Колесов С.Н., Кравец Л.Я., Шелудяков А.Ю., **Березина В.В.** Интраоперационная оценка регуляторных возможностей микроциркуляторного русла перитуморальной зоны супратенториальных опухолей с помощью тепловидения //Материалы VII Международной конференции «Прикладная оптика-2006». – СПб. – 2006. – с.92-96.

9. Грибков А.В., Беляков В.А., Кравец Л.Я., **Березина В.В.**, Шелудяков А.Ю. Необходимы ли мышечные релаксанты для интубации трахеи у больных с травматическим сдавлением головного мозга? //Материалы VI международного симпозиума «Современные минимальноинвазивные технологии». – СПб. – 2001. – с. 474

10. Грибков А.В., Кравец Л.Я., **Березина В.В.**, Шелудяков А.Ю. Мышечные релаксанты для интубации трахеи у больных с объемными поражениями головного мозга //Материалы VI международного симпозиума «Современные минимальноинвазивные технологии». – СПб. – 2001. – с.472

11. Федоров А.Н., Фраерман А.П., **Березина В.В.** Транскраниальная доплерография при травматических внутричерепных гематомах малого объема //Материалы VI международного симпозиума «Современные минимальноинвазивные технологии». – СПб. – 2001. – с.106

12. Федоров А.Н., Фраерман А.П., Шелудяков А.Ю., **Березина В.В.** Транскраниальная доплерография при травматических внутричерепных гематомах малого объема //Материалы VI международного симпозиума «Современные минимальноинвазивные технологии». – СПб. – 2001. – с.106

13. Шелудяков А.Ю., **Березина В.В.** Моделирование венозного кровотока коры в процессе устранения травматического сдавления головного мозга //Материалы III Съезда нейрохирургов России 4-8 июня 2002. – СПб. – 2002. – с.73

14. Шелудяков А.Ю., **Березина В.В.** Моделирование венозного кровотока коры в процессе устранения травматического сдавления головного мозга //Материалы III Съезда нейрохирургов России 4-8 июня 2002. – СПб. – 2002. – с.73

15. Грибков А.В., Бритов Д.Н., **Березина В.В.**, Шелудяков А.Ю., Самохвалов Е.Ю. Пропофол-Липуро 1% – компонент тотальной внут-

ривенной анестезии на головном мозге /Методические рекомендации. – Нижний Новгород. – 2005. – 15 с.

16. **Березина В.В.**, Шелудяков А.Ю. Особенности динамических реакций микроциркуляции перифокальной зоны супратенториальных опухолей в ответ на декомпрессию (вскрытие ТМО) //Сборник тезисов конф. ННХЦ «Актуальные проблемы нейрохирургии». – Йошкар-Ола. – 2007. – с. 42

17. **Березина В.В.**, Шелудяков А.Ю. Особенности микроциркуляции коры при объемных образованиях головного мозга //Сборник тезисов конф. ННХЦ «Актуальные проблемы нейрохирургии». – Йошкар-Ола. – 2007. – с.45

18. **Зубов А.А.**, Шелудяков А.Ю., **Березина В.В.** Травматическое субарахноидальное кровоизлияние //Сборник тезисов конф. ННХЦ «Травмы и заболевания нервной системы». – Кострома. – 2000. – с.26

19. **Федоров А.Н.**, **Березина В.В.** К вопросу диагностики и лечения травматических внутричерепных гематом малого объема //Сборник тезисов конф. ННХЦ. – Кинешма. – 2001. – с.26

20. Шелудяков А.Ю., **Березина В.В.**, **Зубов А.А.** Опыт применения транскраниальной доплерографии при черепно-мозговой травме //Сборник тезисов конф. ННХЦ «Травмы и заболевания нервной системы». – Кострома. – 2000. – с.94

21. Шелудяков А.Ю., **Березина В.В.** Мозговой кровоток в процессе декомпрессии мозга //Сборник тезисов конф. ННХЦ «Травмы и заболевания нервной системы».- Сыктывкар.- 2004. – с. 107.

22. Шелудяков А.Ю., **Березина В.В.** Интраоперационная венозная доплерография //Сборник тезисов конф. ННХЦ «Актуальные проблемы нейрохирургии». – Вологда. – 1999. – с.61-62

* издания, рекомендованные ВАК

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

PI – индекс периферического сопротивления
АД – артериальное давление
ВЧГ – внутричерепная гипертензия
КТ – компьютерная томография
ЛСК – линейная скорость кровотока
МВДГ – микроваскулярная доплерография
МРТ – магнитно-резонансная томография
СМА – средняя мозговая артерия
срЛСК – средняя линейная скорость кровотока
ТВ – тепловидение
ТКДГ – транскраниальная доплерография
ТМО – твердая мозговая оболочка