

БИОЛОГИЯ

УДК 616.831-006

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ХОЛОДОВОЙ ПРОБЫ ДЛЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ОЦЕНКИ РЕАКТИВНОСТИ МИКРОСОСУДОВ ПЕРИТУМОРАЛЬНОЙ ЗОНЫ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

© 2008 г.

В.В. Березина, Л.Я. Кравец, М.Г. Воловик, А.Ю. Шелудяков

ФГУ «Нижегородский НИИ травматологии и ортопедии Росмедтехнологий»

info@nniito.sci-nnov.ru

Поступила в редакцию 16.06.2008

Перитуморальная зона опухоли является буфером между патологически измененной и здоровой тканью. Для головного мозга ее функционирование определяется прежде всего адекватным кровоснабжением. Для оценки сохранности регуляторных механизмов локального коркового кровотока вокруг опухоли использована холодовая проба с орошением исследуемого участка коры физ. раствором 18°C и последующей регистрацией сосудистых реакций методами интраоперационного тепловидения и микроваскулярной доплерографии. Исследование проведено у 120 больных с опухолями головного мозга на этапе стабилизации гемодинамических параметров после вскрытия твердой мозговой оболочки. Выделено четыре варианта функционального состояния кровотока вокруг опухоли: нормальная регуляция, компенсация, субкомпенсация, срыв регуляторных механизмов. Получена прямая корреляция локальной сосудистой реактивности с тяжестью состояния больного.

Ключевые слова: перитуморальная зона опухоли, интраоперационное тепловидение, микроваскулярная доплерография.

Введение

Перитуморальная зона объемного образования является своеобразным буфером между патологически измененной и здоровой тканью. От того, насколько глубоки и необратимы в ней структурные и функциональные изменения, зависит не только судьба самой этой области после операции, развитие вторичного отека, ишемии, некроза, но и степень влияния опухоли на здоровую ткань [1, 2]. Это определяет актуальность исследования перитуморальной зоны в нейрохирургии, где каждый миллиметр коры головного мозга имеет значение.

Перитуморальная зона опухоли головного мозга подвергается наибольшему воздействию патологического процесса (это и общее повышение внутричерепного давления, и механическая компрессия новообразованием, локальный отек и ишемия, усиление метаболической активности при инфильтративном росте опухоли), поэтому кровоток в ней сдвигает и изменяет свои регуляторные границы, нарушаются механизмы регуляции [3–7]. А поскольку функционирование нервной ткани напрямую зависит от ее адекватного кровоснабжения, дифференци-

ровка компенсаторно-приспособительных реакций кровотока от патологических в этой области позволит прогнозировать ее «послеоперационную» судьбу.

В известных нам отечественных и зарубежных работах по локальной церебральной гемодинамике в клинике отражены реакции приводящих сосудов мальформаций и крупных венозных синусов на функциональные нагрузки и изменение регуляторных возможностей микроциркуляции при вводимом наркозе с гипервентиляцией, компрессионным тестом, ортостатической пробой [5, 8] или оценена реактивность микроциркуляции коры на различные фармакологические и физические (нагревание, охлаждение, электростимуляция) тест-нагрузки в эксперименте на животных [9–11]. Несмотря на это, варианты нарушений регуляции локального артериовенозного кровотока в перитуморальной зоне опухоли остались вне поля зрения ученых, отсутствует единая, простая и удобная в применении методика функционального тестирования, адекватно, быстро, неинвазивно отражающая регуляторный резерв локального кровотока.

Холодовая проба – это один из распространенных тестов, используемых для функцио-

нальной оценки микрососудистого русла. Он связан с созданием локальной гипотермии ткани в зоне ее контакта с охлаждающим предметом небольшой площади, низкая температура которого поддерживается в течение необходимого периода времени [12]. Тест эффективен для изучения локальных резервов температурной регуляции микроциркуляции и для оценки реакции холодовой вазодилатации [13, 14].

Как правило, он применяется для изучения периферической микроциркуляции [15]. Известны работы по оценке реактивности микрососудов пульпы зуба на холодовую пробу [16]. Для интраоперационной диагностики регуляции локального кровотока перитуморальной зоны при оперативном удалении опухолей головного мозга применен нами впервые.

Цель работы – оценка эффективности использования холодовой пробы для установления степени регуляторных нарушений локального кровотока перитуморальной зоны супратенториальных опухолей.

Материалы и методы

Работа основана на анализе данных о состоянии локального мозгового кровотока у 120 больных, оперированных по поводу супратенториальных опухолей головного мозга (44 – с глиальными опухолями (разной степени злокачественности), 37 – с оболочечными опухолями (менингиомы), 10 – с аденомами гипофиза, 4 – с метастазами рака и 25 человек – с продолженным ростом опухоли) в Нижегородском нейрохирургическом центре в период 1999–2007 гг. Из них мужчин – 46 (38.3%), женщин – 74 (61.7%). Средний возраст составил 44.1 ± 11.3 лет.

В качестве методов интраоперационной диагностики, согласно принципам минимальной инвазивности, использована микроваскулярная доплерография и тепловидение.

Для микроваскулярной доплерографии использовался ультразвуковой датчик аппарата Doplex-2500, работающий на частоте 16 МГц. Глубина санации этим датчиком составляет 1–8 мм. Определялась скорость кровотока контактным лоцированием артерий и вен мозга диаметром 0.3–0.8 мм.

Тепловизионные исследования производились с помощью портативного термографического сканера Thermovision 470 фирмы Agema. Температурная чувствительность прибора составляет 0.1°C , пространственное разрешение 1 мм, регистрация производится в реальном масштабе времени.

Оценивались: 1) коэффициент реактивности на пробу (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 и 2 минуты от начала пробы; 2) скорость восстановления исходных температур $K_T = (T_2 - T_1) / t$, где T_2 – средняя температура в конце пробы, T_1 – средняя температура в начале пробы, t – время между первым и последним измерением.

В качестве холодовой пробы для соблюдения максимальной безопасности исследования использовалось однократное обливание холодным физ. раствором $18 \pm 0.5^\circ\text{C}$ [17], вызывающее регистрируемое на тепловизоре локальное снижение температуры на $2.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Это допустимое охлаждение мозга на уровне коры до $30-29^\circ\text{C}$, не вызывающее значительных сдвигов метаболизма [18, 19].

Результаты и их обсуждение

При проведении функциональной пробы значительных изменений венозного кровотока не зафиксировано, артериальный реагирует кратковременным снижением кровотока сразу при поливании физ. раствором (степень снижения кровотока в среднем $23.3 \pm 8.01\%$ (диапазон от 7.1% до 67.2%)), затем, в зависимости от степени сохранности регуляторных механизмов, возможны 4 варианта динамики:

– на срыв ауторегуляции указывает снижение кровотока и не восстановление его до исходного уровня, либо инвертированная реакция – максимальная дилатация сосудов, приводящая к увеличению его от исходного уровня более чем на 20%. Наблюдалось нами в 21 случае (17.5%). Подавляющее большинство – это глиальные опухоли III–IV степени злокачественности и их продолженный рост – 16 случаев (76.1% от группы). Коэффициент реактивности был ниже 0.80 или (в 2 случаях) более 1.25;

– на субкомпенсированное состояние, когда реактивность нарушена, но часть регуляторных механизмов сохранена, указывало «затянутое» более 30 сек снижение кровотока с последующим нарастанием, но не восстановлением исходного уровня к концу 2-ой минуты. Явление наблюдалось в 10 случаях (8.4%). Какого-либо преобладания гистологии не отмечалось: это состояние было свойственно глиомам I–II степени злокачественности, аденоме гипофиза и продолженному росту аденомы, менингиомам конвексимальной локализации. Коэффициент реактивности составил от 0.80 до 0.95;

– компенсированное состояние расценивалось нами, когда наблюдалась адекватная констрикторная реакция и далее кровоток постоянно стабильно восстанавливался, к концу 2 минуты достигал или был незначительно ниже исходного уровня. Явление наблюдалось в 28 случаях (23.3%). Было свойственно, в основном, менингиомам и продолженному росту опухолей с длительным периодом ремиссии, а также глиомам I–II степени злокачественности. Коэффициент реактивности находился в диапазоне 0.95–0.99;

– нормальная реакция сосудов на пробу в виде активного восстановления кровотока (с овершутом или без) в пределах 1 мин отмечалась в остальных 61 случаях (51%) и наиболее характерна для аденом гипофиза (80% общего числа аденом) и менингиом (56.7% от общего числа менингиом). Коэффициент реактивности составил 0.99–1.15.

В среднем прирост кровотока от момента охлаждения до конца 2-ой минуты составил $22.9 \pm 11.3\%$ (диапазон от отрицательных значений -3.1% до 67.7%). Варианты динамики локального кровотока в ответ на холодовую пробу представлены на рисунке.

Данные локальной контактной доплерографии подтверждаются параллельным тепловизионным исследованием операционного поля, дающим панорамную картину динамики микроциркуляции.

После обливания прохладным физ. раствором ($\approx 18^\circ\text{C}$) на тепловизоре регистрировалось одномоментное снижение температуры коры по сравнению с исходными данными в среднем на $2.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

Затем начиналось постепенное нарастание интенсивности свечения коры, которое могло в

пределах времени измерений достигнуть или не достигнуть исходных значений.

Зарегистрированы следующие варианты 2-минутной динамики перитуморальной зоны:

1) в 48% случаев (преимущественно оболочечные опухоли без или с незначительным инфильтративным ростом – менингиомы, астроцитомы, аденомы гипофиза) наблюдалось плавное повышение температуры, достигающее к 1 минуте исходного уровня (скорость прироста температуры $2.2^\circ\text{C}/\text{мин}$ или более);

2) в 32% случаев (как правило это больные с инфильтративным ростом первичной опухоли (олигодендроглиомы, глиомы III–IV степени злокачественности или с метастазами рака) отмечалось стойкое, но значительно более медленное повышение температуры (скорость менее $1.5^\circ\text{C}/\text{мин}$), достигающее исходного уровня к окончанию 2-ой минуты регистрации;

3) в 20% случаев (преимущественно это больные с продолженным ростом опухоли) полного восстановления температуры коры к окончанию 2-ой минуты не наблюдалось;

4) в 2-х случаях (гигантская парасагиттальная менингиома и метастаз рака молочной железы в левой теменно-височной области) через 2 мин кора оставалась «разогретой» выше исходного уровня в среднем на 1.9°C и 2.3°C соответственно.

Клинические примеры.

Пример № 1. Больной М., 53 года. и.б. № 3483. Диагноз: менингиома лобной доли слева. На момент операции состояние больного расценивалось как удовлетворительное. После трепанации черепа и вскрытия твердой мозговой оболочки обнаружена опухоль, выходящая на площади 4×3 см на поверхность коры.

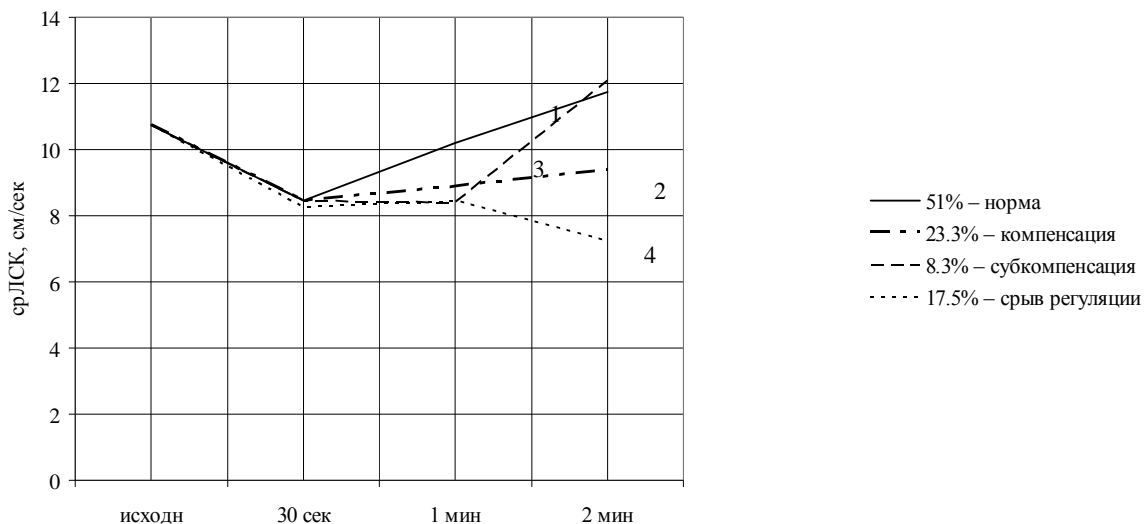


Рис. Варианты локальной артериальной динамики на холодовое воздействие

Выполнено тепловизионное и доплерографическое исследование коры в пределах трепанационного окна.

Абсолютные значения средней скорости кровотока (и индекса периферического сопротивления) артерии перитуморальной зоны составили: до пробы 7.5 см/сек (0.76); сразу после орошения холодным физ. раствором – 6.3 см/сек (0.83); через 1 мин – 7.6 см/сек (0.87); через 2 мин – 7.5 см/сек (0.55). Коэффициент реактивности $K_p = 1.0$.

Исходная температура перитуморальной зоны составила 34.2°C. Произведено орошение коры физ. раствором. Повторная регистрация тепловой картины выявила охлаждение коры в перитуморальной области до 31.9°C. Регистрация динамики восстановления исходной тепловой картины в течение 1 мин выявила постепенное повышение температуры. Через 1 мин ее значение составило 34.1°C, то есть прирост температуры по сравнению с этапом после охлаждения составил 2.2°C, что было расценено как нормальная реактивность пияльно-капиллярного русла, свидетельствующая о сохранности ауторегуляции кровотока.

Опухоль удалена тотально. Послеоперационный период без осложнений. Выписан без неврологического дефицита на 14-е сутки после операции.

Пример № 2. Больной К., 28 лет, и.б. № 1674. Диагноз: диффузно растущая глиальная опухоль (анапластическая астроцитома 3 степе-

ни злокачественности), выходящая на поверхность коры на площади 4x5 см. На момент операции состояние больного оценивалось как средней тяжести.

Выполнено тепловизионное и доплерографическое исследование коры в пределах трепанационного окна.

Абсолютные значения средней скорости кровотока (и индекса периферического сопротивления) артерии перитуморальной зоны составили: до пробы 13.8 см/сек (1.06); сразу после орошения холодным физ. раствором – 10.4 см/сек (0.72); через 1 мин – 8.9 см/сек (0.61); через 2 мин – 13.0 см/сек (0.56). Коэффициент реактивности $K_p = 0.94$.

Исходная температура перитуморальной зоны составила 31.1°C. Произведено орошение коры физ. раствором. Повторная регистрация тепловой картины выявила охлаждение коры в перитуморальной области до 29.1°C. Регистрация динамики восстановления исходной тепловой картины в течение 1 мин выявила постепенное повышение температуры. Через 1 мин ее значение составило 30.9°C, то есть прирост температуры по сравнению с этапом после охлаждения составил 1.2°C, к концу 2-ой минуты температура не восстановилась до исходного значения. Данный случай был расценен как субкомпенсированное состояние.

Послеоперационный период протекал с постепенным частичным регрессом очаговой симптоматики, без осложнений. Выписан на 25-е сутки после операции.

Таблица

Распределение больных по степени сохранности локальной сосудистой регуляции в зависимости от гистологии опухоли и методов исследования

Сохранность регуляции	Норма		Компенсация		Субкомпенсация		Срыв регуляции		Всего больных
	Коэффициент реактивности (Кр)		Средняя скорость восстановления температуры, °C/сек		Коэффициент реактивности (Кр)		Средняя скорость восстановления температуры, °C/сек		
Методы исследования	доплерография	тепловидение	доплерография	тепловидение	доплерография	тепловидение	доплерография	тепловидение	
	Глиальные опухоли	20	21	9	13	3	2	12	8
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
Метаастазы 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	

Пример № 3. Больная Б., 57 лет, и.б. № 2670. Диагноз: метастаз рака легкого в левой лобно-теменной области. Опухоль на глубине 1 см, объемом до 40 мл. Состояние больной перед операцией оценено как тяжелое.

Выполнено тепловизионное и доплерографическое исследование коры в пределах трепанационного окна.

Абсолютные значения средней скорости кровотока (и индекса периферического сопротивления) артерии перитуморальной зоны составили: до пробы 12.5 см/сек (0.60); сразу после орошения холодным физ. раствором – 7.2 см/сек (0.71); через 1 мин – 6.5 см/сек (0.92); через 2 мин – 6.8 см/сек (0.56). Коэффициент реактивности $K_p = 0.54$.

Исходная температура перитуморальной зоны составила 32.0°C. Произведено орошение коры физ. раствором. Повторная регистрация тепловой картины выявила охлаждение коры в перитуморальной области до 29.2°C. Регистрация динамики восстановления исходной тепловой картины в течение 1 мин не выявила повышения температуры. Через 1 мин ее значение составило 28.9°C, к концу 2-ой минуты температура составила 30.5°C – не восстановилась до исходного значения. Данный случай был расценен как срыв регуляции.

Послеоперационный период осложнен устойчивым повышением температуры, нарастанием неврологической очаговой симптоматики, выписана на 32-е сутки после операции.

Более детально результаты применения холодного теста представлены в таблице.

Заключение

Нейрофизиологический интраоперационный контроль приобретает все большее значение в лечении опухолей головного мозга, что объясняется стремлением хирургов максимально сохранить функции коры больших полушарий.

Исследование регуляторных возможностей микроциркуляторного русла перитуморальной зоны новообразования позволяет прогнозировать вероятность и степень развития послеоперационных осложнений, неврологических нарушений, связанных с вторичным отеком и ишемией, а также оценить вероятность повторного роста опухоли.

Выбор для этих целей холодной пробы объясняется простотой и доступностью использования, неинвазивностью – не требуются дополнительных реагентов и приборов. Применение холодной пробы при нейрохирургических операциях

запатентовано нами как «Способ оценки реактивности сосудов коры перитуморальной зоны супратенториальных опухолей» [17].

Полученные с помощью микроваскулярной доплерографии данные о реактивности одного-двух пиальных сосудов-эффекторов регулирования локального кровотока подтверждаются данными тепловизионного обследования, дающего панорамную картину микроциркуляции перитуморальной зоны. Правильность выбранной нами классификации регуляторных нарушений (изменений) подтверждается корреляционной сопоставимостью с тяжестью состояния больного до операции (ранговый коэффициент корреляции $r = 0.90$), послеоперационным выходом ($r = 0.57$). Достоверна разница реактивности в группах инкапсулированных и инфильтративно растущих опухолей ($p < 0.05$).

Итак, использованный метод интраоперационной оценки сосудистой реактивности с применением холодной пробы адекватно отражает состояние регуляторных механизмов микроциркуляции перитуморальной зоны и может быть использован в клинике.

Список литературы

1. Astrup J., Siesjo B., Symon L. Thresholds in cerebral ischemia // *Stroke*. 1981. № 12. P. 723–725.
2. Lassen N.A., Astrup J. Ishemic penumbra // *Cerebral blood flow: Physiologic and clinical Aspects*. 1987. V. 10. P. 458–466.
3. Hilko V.A., Moskalenko U.E., Gaydar B.V., Parfenov V.E. Possibilities of doppler sonographic investigation in diagnosis of vascular disorders of the human brain // 2nd Intern. Conf on transcran. Doppler sonography. Zaizburg, 1988. P. 27–30.
4. King W.A., Black K.L. Peritumoral edema with meningiomas. In: *Meningiomas and their surgical management* / Ed. By Y.Y. Schmidek et al. Philadelphia, 1991. P. 43–58.
5. Семенютин В.Б. Нарушения кровообращения в перифокальной зоне очаговых поражений больших полушарий головного мозга у больных с различной нейрохирургической патологией. Автореферат дис. ... д-ра. мед. наук. СПб.: РНХИ им. А.С. Поленова, 1995. 34 с.
6. Усатов С.А. Особенности клиники глиальных опухолей головного мозга различной степени злокачественности в зависимости от выраженности перифокальной зоны // *Украинский нейрохирургический журн*. 1999. № 1. С. 13.
7. Чувашова О.Ю. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике глиом полушарий головного мозга. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Киев, 2000. 16 с.
8. Шахнович А.Р., Щербак Е.Я. и др. Нарушение мозгового кровотока при первичных глиомах

головного мозга // Тез. докл. 2-го съезда нейрохирургов России. СПб., 1998. С. 111.

9. Мчедlishvili Г.И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений. Л.: Наука, 1989. 296 с.

10. Москаленко Ю.Е. О функциональных задачах деятельности механизма регуляции мозгового кровотока // Физиол. журн. СССР. 1991. Т. 77. № 9. С. 55–66.

11. Александрин В. В. Использование метода лазерной доплеровской флоуметрии для определения нижней границы ауторегуляции мозгового кровотока у крыс // Методология флоуметрии. 2000. Вып. 4. С. 139–144.

12. Nevill M.E., Garrett A., Maxwell N., et al. Thermal strain of intermittent and continuous exercise at 10 and 35°C in man // Abstracts of Sci. Meet. Physiol. Soc. Birmingham, 1994. № 483. P. 124–125.

13. Филин С.В., Лелюк В.Г., Надежина Н.М. Применение лазерной флоуметрии и дуплексного сканирования в исследовании кожного кровотока // Методология флоуметрии. 2000. Вып. 4. С. 41–63.

14. Рыжикова О.П., Шуваева В.Н. Миогенные реакции различных участков артерио-артериолярного

звена пиальной сосудистой сети на их окклюзию у нормо- и спонтанно гипертензивных крыс // Тез. докл. XIX съезда физиол. о-ва им. И.П. Павлова. СПб., 2004. Ч. I. С. 504.

15. Кротовский Г.С., Зудин А.М., Учкин И.Г. Дифференциальная диагностика критической и субкритической степеней ишемии путем изучения параметров микроциркуляции // Ангиология и сосудистая хирургия. 2002. Т. 8. № 3. С. 16–17.

16. Орехова Л.Ю., Кучумова Е.Д., Прохорова О.В. Микроциркуляция пародонта методом ультразвуковой доплерографии // Пародонтология. 2001. № 3. С. 38–40.

17. Кравец Л.Я., Воловик М.Г., Колесов С.Н., Березина В.В., Шелудяков А.Ю. Способ оценки реактивности сосудов коры перитуморальной зоны супратенториальных опухолей // Патент на изобретение № 2269287 от 10.02.2006.

18. Ausman J.I., McCormic P., Stewart M., et al. Cerebral oxygen metabolism during hypothermic circulatory arrest in humans // J. Neurosurg. 1993. V. 79. P. 810–815.

19. Баранов А.Ю., Кидалов В.Н. Криомедицина. СПб.: АТОН, 1999. 272 с.

COLD TEST APPLICATION FOR INTRAOPERATIVE REACTIVITY ESTIMATION OF MICROVESSELS PENUMBRA ZONE OF SUPRATENTORIUM TUMOURS

V.V. Berezina, L.Ya. Kravetz, M.G. Volovik, A.Yu. Sheludyakov

The tumour penumbra zone is a buffer between pathologically changed and healthy tissues. For a brain its functioning is determined first of all by an adequate blood supply. To estimate the safety of regulation mechanisms of local cerebral cortex blood flow around the tumour we used the cold test irrigating the studied cortex area with saline at 18°C and then registering vascular reactions by thermovision and microvascular dopplerography. The research has been carried out on 120 patients with brain tumours at the stage of stabilization of hemodynamic parameters after opening the pachymeninx. We have singled out four variants of blood flow functional state around the tumour: normal regulation, indemnification, subindemnification, and failure of regulation mechanisms. We have obtained a direct correlation between the local vascular reactivity and the severity of patient condition.