

НОВООБРАЗОВАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ИНТРАТУМОРАЛЬНЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ



Абдуллаев Наби Қулдашев^{1,2}, Ҳазратқулов Рустам Бафоевич¹

1 - Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Нейрохирургии, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ИНТРАТУМОРАЛ ҚОН ҚУЙИЛИШИ БИЛАН КЕЧУВЧИ БОШ МИЯ ЎСМАЛАРИ – МУАММОСИНИНГ ҲОЗИРГИ ҲОЛАТИ

Абдуллаев Наби Қулдашев^{1,2}, Ҳазратқулов Рустам Бафоевич¹

1 - Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

2 - Республика ихтисослаштирилган нейрохирургия илмий-амалий тиббиёт Маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

NEOPLASM OF THE BRAIN WITH INTRATUMORAL HEMORRHAGE - A MODERN APPROACH TO THE PROBLEM

Abdullaev Nabi Qildashevich^{1,2}, Hazratkulov Rustam Bafoevich¹

1 - Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center Neurosurgery, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: nabi-abdullaev@inbox.ru

Резюме. Бугунги кунда интратуморал қон қуйилиши (ИТҚҚ) замонавий нейрохирургиянинг энг ўткир муаммоларидан бири бўлиб, оддий ўсмаларга қараганда озгирроқ кечилиши билан тавсифланади. Клиник ва неврологик кўриниши интракраниал қон кетишининг бир варианты сифатида ўзини намоён бўлиши мумкин, шу билан бир қаторда, онкологик жараён ҳам ўз вақтида таххислашни сезиларли даражада мураккаблаштирувчи омил сифатида намоён бўлади. Миyaning неоплазмаларида қон айланишининг бузилиши онкологик жараёнларнинг деярли ҳар бир гистологик шаклида содир бўлиши мумкин, лекин кўпинча глиобластома, ангиоматоз менингиома, астроцитома ва метастатик лейкозларда кўпроқ кузатилади. Кундан кунга ортиб бораётган клиник ҳолатлар ва илмий маълумотлар ушбу масалани чуқурроқ ўрганишга ишора қилади.

Калит сўзлар: интратуморал қон кетиши, глиобластома, астроцитома, менингиома, инсулт.

Abstract. Today, intratumoral hemorrhage (ITH) is one of the most acute problems of modern neurosurgery and is characterized by a more severe course than tumors without hemorrhage. The clinical and neurological picture can manifest itself as a variant of intracranial hemorrhage, as well as an oncological process, which significantly complicates timely diagnosis. Circulatory disorders in neoplasms of the brain can occur in almost every histological form of oncological processes, but most of all it is observed in glioblastoma, angiomatous meningioma, astrocytoma and metastatic lesions. A growing number of clinical cases and scientific data points to a more in-depth study of this issue.

Key words: intratumoral hemorrhage, glioblastoma, astrocytoma, meningioma, stroke.

Введение. Среди гемодинамических нарушений опухолей головного мозга, венозная тромбоэмболия является доминирующим сосудистым фактором. Например, согласно данным различных авторов тромбоэмболические осложнения

при глиобластоме головного мозга составляет около 15–30%. Но, последнее время все больше обнаруживается опухоли ЦНС с интратуморальным кровоизлиянием и заслуживает особое внимание так как представляет значительный риск

осложнений и нередко, заканчивается летальным исходом [1,2,5].

Риск кровотечения, связанного с опухолью, повышается при некоторых типах злокачественных новообразований ЦНС, особенно при назначении антикоагулянтов из-за геморрагических осложнений опухоли или сопутствующих заболеваний, такие как гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов и др. [2]. Частота кровотечений может увеличиваться с увеличением размера опухоли и возраста пациентов. Это возможно связано с одновременным увеличением недифференцированных патологических сосудов и увеличением «хрупкости» сосудов с возрастом [1,3].

По последним статистическим данным, примерно 5–10% внутричерепных опухолей могут осложниться внутричерепным кровоизлиянием, которое так же может быть первым признаком опухоли головного мозга [1].

Кровотечение обычно возникает при высоко злокачественных глиомах и наблюдается у 5–8% пациентов с глиобластомами. Интратуморальное геморрагия у пациентов с олигодендроглиомами поражает 7–14% случаев, но кровоизлияния возникают и при некоторых менее злокачественных новообразованиях, таких как пилоцитарная астроцитома, менингиома, аденома гипофиза или гемангиобластома [5, 6, 7].

Геморрагия в опухоли гипофиза также называют апоплексией опухоли [7]. Апоплектоформное течение опухолей гипофиза может наблюдаться 53,3% пациентов с данной патологией [8, 9].

Как бы не было статистические данные опухолей ЦНС с интратуморальной геморрагией, установлено, что любом случаи, внутри опухоле-

вое кровоизлияние у больных с метастазами в головной мозг является индикатором неблагоприятного прогноза [1, 3].

В таблице приведены статистические данные относительно распространённости новообразований головного мозга и количество интратуморального кровоизлияния (табл. 1).

Этиология и патогенез. Точные механизмы кровоизлияния в опухоль головного мозга неясны и многие вопросы остаются дискуссионными. По мнению многих авторов, наиболее важную роль в этиопатогенезе играют нарушения васкуляризации опухоли. Неопластические сосуды в опухолевой массе характеризуются многочисленными структурными аномалиями, приводящими к их дисфункции [4,9,10]. Это, безусловно, может указывать на преобладание гипоксической передачи сигналов, регулируемой индуцируемым гипоксией фактором 1 альфа (HIF-1 α) и другими генами, особенно фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и металлопротеиназа 2 (MMP2), необходимой для запуска ангиогенных ответов и ремоделирования внеклеточного матрикса для образования новых сосудов. Таким образом, VEGF и MMP2 могут играть роль в нарушении целостности сосудов, что приводит к внутримозговому кровоизлиянию, связанному с метастатической опухолью головного мозга [7,11].

Особый интерес представляет инвазию опухолевых клеток в сосуды и некроз опухоли [10]. По нашему мнению, законы классического роста опухолей никто не отменял. Аррозивный рост опухоли, инфильтрация опухолевой массы в окружающие ткани и нарушение стенки сосудов может также объяснять причину геморрагии в опухоль.

Таблица 1. Клинические исследования интратуморального кровоизлияния

Тип опухоли	Количество случаев	Заболеваемость и исходы ИТК	Ссылка
Ангиоматозная менингиома	58	В 63,8% случаев кровоизлияния при хирургической резекции	A.Ben Nsir et al., 2016
Глиобластома	133	2,5%; 14,7% при приеме антикоагулянтов	C.Mantia et al., 2017
Метастазы	293	22% случаев имели выраженную ИТГ, а всего 37% случаев имели ИТГ; 21% значимо и всего 44% при приеме эноксапарина	E.Drosos et al., 2015
Олигодендроглиома	30	В 5% - клинически значимая ИТГ, в 56,7% - микрокровоизлияния	B.H.Liwnicz et al., 1987
Пилоцитарная астроцитома	138	В 8% случаев кровотечения при поступлении	J.B.White et al., 2008
Аденома гипофиза	88	В 36 % случаев выявлено апоплексия в опухоль гипофиза	D.-J.Kim et al., 2009

Последнее время многими авторами были разработаны «факторы», приводящие к кровоизлиянию в опухоль мозга. Таких факторов можно отнести к триггерам кровотечения, при этом эти факторы могут быть как локальными, так и системными. Триггеры кровотечения и факторы риска включают лучевую терапию и артериальную гипертензию, антикоагулянтную терапию, пожилой возраст и злокачественную гистопатологию, а также ЧМТ.

Другими факторами риска (триггерами), которые могут спровоцировать внутриопухолевое кровоизлияние, были названы прием антидепрессантов, повышающих уровень серотонина, и заместительная терапия эстрогенами [4].

Интрамуральное кровоизлияние может быть: 1 – внутри опухолевое (ограниченное), 2 – первично внутри опухолевое с вторичным прорывом в вещество мозга или в желудочки и 3 – перитуморальным с вторичным прорывом во внутрь опухоли [7].

Клиника. В большинстве случаев, клинические симптомы при опухолях ЦНС развивается постепенно. Классически, общемозговая и фокальная симптоматика (симптомы выпадения), а также симптомы раздражения в виде судорожных припадков при постепенном росте опухоли развиваются в определенной последовательности. При геморрагической трансформации новообразований ЦНС, выше перечисленные признаки, обычно, развиваются остро и жизни угрожающими состояниями. При геморрагической трансформации опухоли, перед клиницистами возникает двойная проблема, так как сами опухоли клинически протекают достаточно тяжело, но, несмотря на этапность процесса и хронологической доступности выбора лечебной тактики, интрамуральное кровоизлияние характеризуется внезапностью разви-

тия и дополнительной инсультоподобной клиникой. Неврологические признаки и симптомы, вызванные опухолью без кровоизлияния, связаны с двумя основными механизмами:

- эффект массы (или опухоли и окружающего отека), вызывающий повышение внутричерепного давления, поскольку опухолевая масса растет в ограниченном объеме;

- влияние инфильтрации нормальных окружающих тканей опухолью, вызывающей или разрушение, или раздражение нервной ткани.

Для большинства опухолей характерно повышение внутричерепного давления. Оно сопровождается тошнотой и рвотой, чаще возникающей ночью или ранним утром. Фокальная неврологическая симптоматика проявляется в зависимости от очага поражения. Внезапно появляется гемипарез, нарушается зрение, походки, афазия и другие. Есть зоны мозга опухолевое поражение, которые проявляются неадекватным странным поведением, особенно если опухоль располагается в лобной или гиппокампальной зоне. Опухоль может проявляться припадками (эпилепсией) [2,4].

Когда происходит кровоизлияние в опухоль, клиническая картина онкологического процесса меняется кардинально. Данное явление характеризуется резким ухудшением состояния пациента и может напоминать острое внутримозговое кровоизлияние или же травматическое повреждение ЦНС. Проявляется сильно выраженной общемозговой симптоматикой, прогрессирующим ухудшением сознания до комы тяжелой степени, серийными судорожными припадками и менингеальной симптоматикой.

Ниже приведена основная сравнительная патогенетическая характеристика опухолей без кровоизлияния и при интрамуральном кровоизлиянии (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная патогенетическая характеристика опухолей без кровоизлияния и при интрамуральном кровоизлиянии

Тип патологического процесса	Опухоли без кровоизлияния	Опухоли с геморрагией
Хронологическая характеристика клинической манифестации	Постепенное начало	Быстрое начало (инсульт подобное начало)
Патогенетические механизмы	Масс-эффект; Инфильтративный рост; Раздражение или разрушение соседних структур	Токсическое влияние продуктов распада (компоненты крови, мозговой детрит); Цитотоксический отек; Дислокационный синдром
Роль вазоспазма	Не выражено	Выраженный вазоспазм; Вторичная ишемия; Нарушение ауторегуляции мозговой гемодинамики и относительно неблагоприятный прогноз

Методы исследования. В настоящее время, арсенал диагностических методов богат разнообразными неинвазивными методами. К наиболее распространенным способам диагностики новообразований относятся: неврологическое исследование; нейроофтальмологическое исследование; отоневрологическое исследование; мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и их контрастирующие методы [2,8].

Опухоли головного мозга дают на компьютерной томограмме участки повышенной (белые) и пониженной (черные) плотности. КТ опухолей глиального ряда с интратуморальным кровоизлиянием, отличаются разнообразием в различных участках одной и той же опухоли — участки повышенной и пониженной плотности часто перемежаются. Области повышенной плотности обычно располагаются клочками — это участки фокальных кровоизлияний, в то время как участки некроза в опухоли дают пятна пониженной плотности. Более точный метод — МСКТ с внутривенным контрастированием. МСКТ с применением контраста определяет новообразования в мозговой ткани более 0,5 см в диаметре и является методом выбора при планировании лучевой терапии.

Магнитно-резонансная томография — наиболее чувствительный метод выявления опухоли мозга. МРТ может выявить опухоли ствола головного мозга и опухоли спинного мозга, которые плохо определяются при помощи МСКТ-сканировании.

УЗДГ (Ультразвуковая доплерография сосудов) — позволяет получить в основном косвенные данные о наличии процесса, его локализации, объеме процесса, динамики процесса, а также вазоспазма.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Злокачественные внутримозговые глиомы интенсивно накапливают введенный препарат, однако в проекции новообразования он распределен неравномерно, контуры новообразования на томограмме нечеткие, что объясняется инфильтрирующим ростом опухоли, развитием в ней некрозов и кистозных полостей. Данный метод исследования, может быть высокоинформативным при метастатических новообразованиях.

Рентген контрастные методы. Ангиография позволяет установить наличие так называемых артериовенозных клубков, особенно часто встречающихся в глиомах вблизи венозных стоков. Ангиография выявляет патологическое расширение сосудов с вновь сформированными дренирующими венами, что характерно для некоторых опухолей.

Пункционная биопсия проводится непосредственно перед операцией для окончательного уточнения диагноза.

Лечение. Классический подход при лечении новообразований головного мозга с интратуморальным кровоизлиянием — оперативное удаление гематомы и самой опухоли. Но, в большинстве случаев данный способ заканчивается с неблагоприятным исходом [1,2,3,5]. Специалисты, обычно, выбирают соответствующее лечение в зависимости от конкретных клинических случаев. Минимально инвазивная хирургия для эвакуации интратуморальной или перитуморальной гематомы может быть актуально в случаях, когда, соматический и неврологический статус пациентов сохранены и в более отсроченном периоде данного процесса [8,9]. Наблюдение и планирование хирургического лечения применяется, когда гематома небольшая и не вызывает значительной неврологической дисфункции. После рассасывания гематомы и стабилизации состояния больного проводят оперативное лечение по удалению опухоли [3]. Ургентное хирургический подход необходимо при возникновении выраженной внутричерепной гипертензии и после адекватной противоотечной терапии до операции. Но, большинство авторов получали относительно лучшие результаты после проведения обширной декомпрессионной трепанации в сочетании с максимально радикальным удалением опухоли и гематомы в остром периоде. В случаях гидроцефалии необходимо срочно отводить цереброспинальную жидкость и для такой цели проводится шунтирующие операции. Таким образом, оценка прогноза представляется сложной, и для изучения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

Заключение. Таким образом, происхождение чистого внутриопухолевого кровоизлияния при злокачественной опухоли головного мозга можно считать следствием ее агрессивных гистологических свойств, тогда как механизм, вызывающий спонтанное кровотечение в доброкачественной опухоли, остается неясным [9,10,11] Некоторые факторы, предрасполагающие к кровоизлиянию, такие как ятрогенная или патологическая коагулопатия, системная гипертензия и злоупотребление наркотиками, могут играть определенную роль. Чистое внеопухолевое кровотечение считается следствием нарушения нормального ангиогенеза сосудов во время роста опухоли и механическим сдавливанием перитуморальных сосудов [5].

Морфогенез нарушения ангиогенеза опухолей, или механизма их развития в морфологическом освещении, можно разделить на стадию предопухолевых изменений и стадию формирования и роста опухоли. Выявление таких изменений

имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение

Немаловажный интерес представляет - формирование микроаневризмы Шарко-Бушара, которые могут нарушить целостность сосуда, как например при нетравматических внутримозговых кровоизлияниях.

Опухолевое кровоизлияние может оставаться клинически бессимптомным, предполагающий рентгенологическую и/или патологическую находку или же проявляться острыми неврологическими нарушениями до внезапным летальным исходом. Наличие и выраженность клинических симптомов могут зависеть от нескольких факторов: размеров и топографии новообразования, объема кровоизлияния, повторяемости геморрагических явлений и локализации кровотечения.

Кровоизлияние может оставаться локализованным внутри опухоли или же выйти за пределы новообразования и проникать в белое вещество, в лобную или височную долю, вовлекать внутреннюю капсулу или прорываться в желудочек [2, 7, 9]. Чем крупнее поражение, тем больше дефицит и тем хуже прогноз. В некоторых случаях, пациенты, как правило, встают и активны. Затем плавно и стойко возникает гемипарез. Это может прогрессировать до гемиплегии, а в некоторых случаях сопровождается гемисенсорной потерей, гемипарезом, дисфазией и ряд другими видами неврологических дефицитов. Интратуморальное кровоизлияние может прекратиться в любой момент или продолжаться до комы и смерти в течение нескольких часов [6].

Диагностические мероприятия при интратуморальном кровоизлиянии включают неинвазивные нейровизуализационные методы как МСКТ, МРТ и ангиографическая рентгенодиагностика [1]. Обязательным компонентом определения мозгового кровотока является УЗД церебральных сосудов. Гистологическое изучение структур опухолей может дать информацию о строении и возможную причину возникновения геморрагия.

Лечение новообразований ЦНС с интратуморальным кровоизлиянием представляет собой одну из самых сложных задач нейрохирургов. В зависимости от вида клинического течения хирургическое вмешательство может быть отложена или проведена обширная резекционно-декомпрессионная трепанация в сочетании с удалением гематомы и возможно опухоли. В случае, когда соматический и неврологический статус сохранены предпочтительно проводить малоинвазивные хирургические методы. Нередко, при таких состояниях лучшим способом будет прибегнуть к более паллиативным методам. Очень часто, интратуморальное кровоизлияние осложняется

блоком ликворных путей, что является показанием к проведению шунтирующих операций.

Выводы. Таким образом, причины возникновения геморрагия в опухоль головного мозга до сих пор остаётся дискуссионным вопросом среди нейроонкологов. Разрешение таких факторов как курение, употребление алкоголя, профилактика рисков артериальной гипертензии и факторов приводящие к коагулопатии может способствовать предотвращению геморрагических осложнений онкологического процесса. Использование современных диагностических оборудования позволяет достоверно поставить правильный диагноз и определить объем хирургического вмешательства. Накопленный мировой опыт позволяет сделать вывод, что ранняя хирургическая операция улучшает результаты лечения. Высокая радикальность оперативных вмешательств способствует улучшить прогноз и качество жизни больных с данной патологией. Изучение сосудистой структуры опухолей, механизмов кровоизлияния, факторов, инициирующих каскад геморрагических реакций и гистопатологическую характеристику, поможет понять природу интратуморального кровоизлияния и оказать своевременную медицинскую помощь. Все вышеуказанные показывают, что необходимо продолжить изучение опухолей головного мозга с интратуморальным кровоизлиянием с целью разработки эффективных методов ее профилактики и лечения.

Литература:

1. Algahtani H., Shirah B., Seddeq Y., Al-Maghraby H. Hemorrhagic brain metastasis as the initial manifestation of esophageal adenocarcinoma Gulf //J.: Oncology, 2019.- N: 1 (29).- pp.87-90;
2. Burth S., Ohmann M., Kronsteiner D., et al. Prophylactic anticoagulation in patients with glioblastoma or brain metastases and atrial fibrillation: an increased risk for intracranial hemorrhage?// J.: Neurooncology, 2021.-N:152 (3).-pp.483-490;
3. Gläsker S., Van Velthoven V. Risk of hemorrhage in hemangioblastomas of the central nervous system// J.: Neurosurgery, 2015.- N: 57 (1).-pp.71-76;
4. Guyon J., Chapouly C., Andrique L., Bikfalvi A., Daubon T. The normal and brain tumor vasculature: morphological and functional characteristics and therapeutic targeting //J.: Front Physiology, 2021.- N:12 (125);
5. Hamed M., Schäfer N., Bode C. et al. Preoperative metastatic brain tumor-associated intracerebral hemorrhage is associated with dismal prognosis //J.: Front. Oncol, 2021.-N:11;
6. Hottinger A.F., DeAngelis L.M., Carhuapoma J.R., Mayer S.A., Hanley D.F. Intracerebral Hemorrhage, Cambridge University Press, Cambridge, 2019.- pp.31-40;

7. Jung S., Moon K.-S., Jung T.-Y., et al. Possible pathophysiological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinases (MMPs) in metastatic brain tumor-associated intracerebral hemorrhage //J.: Neurooncology, 2016.- N: 76 (3).- pp.257-263;
8. Kambe A., Hosoya T., Sakamoto M., Kondo S., Kurosaki M. High-grade glioma masquerading as a small cerebral hemorrhage: a case report //J.: Yonago Acta Medica, 2019.- N:62 (4).- pp.305-307;
9. Kim D.-J., Song Y.-J., Kim S.-J., Park M.-K., Choi S.-S., Kim K.-U. Pituitary hemorrhage: classification and related factors //J.: Korean Neurosurg Soc, 2019.- N: 1(46).-pp.23-30;
10. Mantia C., Uhlmann E.J., Puligandla M., Weber G.M., Neuberger D., Zwicker J.I. Predicting the higher rate of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving therapeutic enoxaparin blood.-2017.-N:129 (25).- pp.3379-3385;
11. Pressman E., Penn D., Patel N.J. Intracranial hemorrhage from meningioma: 2 novel risk factors //J.: World Neurosurg, 2020.-N:135.- pp.217-221.

НОВООБРАЗОВАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ИНТРАТУМОРАЛЬНЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Абдуллаев Н.К., Хазраткулов Р.Б.

Резюме. Интратуморальное кровоизлияние (ИТК) на сегодняшний день является одной из самых острых проблем современной нейрохирургии и характеризуется более тяжелым течением, чем опухоли без кровоизлияния. Клинико-неврологическая картина может проявляться как вариант внутричерепного кровоизлияния, так и онкологического процесса, что существенно затрудняет своевременной диагностики. Нарушение кровообращения при новообразованиях головного мозга может встречаться почти в каждой гистологической форме онкологических процессов, но больше всего наблюдается при глиобластоме, ангиоматозной менингиоме, астроцитоме и метастатических поражениях. Растущее количество клинических случаев и научных данных указывает на более углубленного изучения данного вопроса.

Ключевые слова: интратуморальное кровоизлияние, глиобластома, астроцитоме, менингиома, инсульт.