

УДК 616.831-005-07:616-005.3:616-006

МИКОЛА ВІЛЛЄНОВИЧ КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ, ЄВГЕН МИКОЛАЙОВИЧ КРУТЬКО,  
ЛЮДМИЛА ВОЛОДИМИРІВНА ЧЕРКАСКО, СЕРГІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ ПИЛИПЕНКО

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

## РАННЯ ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ ПРИ СИНДРОМІ ВЕРХНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

**Мета роботи.** Визначити ефективність діагностики ішемічних пошкоджень головного мозку, спричинених синдромом верхньої порожнистої вени (СВПВ) у хворих на рак легень.

**Матеріали та методи.** Обстежували 25 хворих на рак легень із СВПВ, поділених на дві групи. 1-ша з ішемією головного мозку за даними КТ, 2-га — хворі, у яких не виявлено ішемії клінічно та за даними КТ. До операції проводили біохімічний аналіз сироватки крові з визначенням рівня нейрон-специфічної енолази (НСЕ) і маркерів гліколізу в еритроцитах.

**Результати.** В обох групах визначалось підвищення рівня біохімічних маркерів — НСЕ, гліцерин-3-фосфатдегідрогенази та гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази. При значенні другого маркера понад 14,0 нмоль/хв·л, а третього — понад 6,0 нмоль/хв·л встановлювали діагноз хронічної ішемії головного мозку. Таким пацієнтам призначали курс інтенсивної терапії за стандартною схемою, а хворі без хронічної ішемії головного мозку отримали терапію з профілактичною метою.

**Висновки.** Отримані результати дають змогу провести ранню діагностику ішемічних пошкоджень головного мозку, які спричинені СВПВ, до клінічних проявів хвороби і допомагають своєчасно почати лікування хворих, у яких при обстеженні стандартними методами не було виявлено ішемічних пошкоджень головного мозку.

**Ключові слова:** синдром верхньої порожнистої вени, хронічна ішемія головного мозку, нейрон-специфічна енолаза, ферменти гліколізу, онкопатологія, інтенсивна терапія, діагностика.

Синдром верхньої порожнистої вени (СВПВ) є одним із найбільш поширених ускладнень, які зустрічаються у 86% хворих на рак легень, у лімфопроліферативних — 12% та інших пухлинах — 2%, що в подальшому призводить до розвитку хронічної недостатності мозкового кровообігу [1]. При повільному прогресуванні дисфункції мозку патологічні процеси розгортаються перш за все на рівні дрібних мозкових артерій (церебральна мікроангіопатія). Поширене ураження дрібних артерій викликає дифузне двобічне ішемічне ураження, в основному білої речовини, а також множинні лакунарні інфаркти у глибинних відділах мозку. В деяких випадках у хворого виникають порушення венозного кровообігу в мозку, а саме венозний застій, венозна енцефалопатія, венозні крововиливи, тромбози вен і венозних пазух, тромбофлебіти [7].

У зв'язку з тим, що ішемічні порушення мозкового кровообігу складають переважну більшість у структурі всіх ускладнень, а ішемічний інсульт розвивається у 4 рази частіше, ніж геморагічний, розробка способів своєчасного їх виявлення є дуже актуальною [2].

Відомо багато різних способів діагностики ушкоджень головного мозку, починаючи з морфологічних методів оцінки патологічного стану головного мозку [6], визначення певних біоелементів та коефіцієнтів їх співвідношень, оцінки стану гематоенцефалічного бар'єру шляхом зіставлення молярних концентрацій різних речовин у сироватці крові та лікворі, методи КТ, УЗД та інші [5].

Проте всі ці способи мають головний недолік — вони не забезпечують ранньої діагностики хронічної ішемії головного мозку через деякі труднощі та тривалий час проведення.

Найбільш сучасним способом виявлення цього ускладнення є використання маркерів, одним з яких є нейрон-специфічна енолаза (НСЕ). Це фермент гліколітичного ланцюга, який передусім виявляється у нейронах і нейроендокринних клітинах нервової системи і відображає стан метаболізму в центральній нервовій системі (ЦНС) [3]. Відомо також, що внаслідок гіпоксії виникають різні види альтерації нейрональних мембран. Такий процес супроводжується високим рівнем у крові нейроспецифічних білків. Визначення ферменту НСЕ дає можливість підтвердити діагноз ураження ЦНС та встановити ступінь тяжкості ушкодження.

© М. В. Красносельський, Є. М. Крутько, Л. В. Черкаско,  
С. О. Пилипенко, 2018

У літературі описані дослідження, коли вивчення рівня НСЕ проводилося, головним чином, при онкологічних захворюваннях і ураженні мозкової тканини у новонароджених. Відома також наявність кореляції рівнів маркерів пошкодження мозку НСЕ в крові та лікворі у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою, яка дозволила використовувати ці показники для моніторингу та планування терапевтичних заходів на різних стадіях відновлення психічної діяльності [4].

Найбільш раннім маркером гіпоксично-ішемічного ураження нервової тканини є НСЕ, який застосовують як клініко-діагностичний критерій оцінки ступеня ушкодження нейронів у разі ішемічних ушкоджень головного мозку та інших деструктивних захворювань ЦНС. Але цей маркер є найбільш інформативним у неонкологічних хворих, оскільки при онкологічних захворюваннях, зокрема при раку легенів, він також має тенденцію до підвищення свого рівня. Високі концентрації НСЕ знайдені у тканинах карциноми підшлункової залози, карциноїдних пухлин, медулярної карциноми щитоподібної залози, нейробластоми і дрібноклітинних карцином. Таким чином, підвищення рівня НСЕ можна трактувати неоднозначно.

Оскільки наявність СВПВ викликає порушення кровообігу головного мозку, тобто гіпоксичні ураження тканин мозку, зокрема хронічну ішемію, а у післяопераційному періоді ці порушення ускладнюються, виникає проблема ранньої ідентифікації цих ішемічних проявів. Відомо, що гіпоксичні ураження тканин мозку запускають ланцюг патофізіологічних реакцій, які призводять до енергетичного виснаження клітин, порушення роботи мембранних насосів та зміни іонного гомеостазу. Деполяризація нейронів призводить до високого рівня у них вільного кальцію, що активує каскад біохімічних реакцій та загибель клітин [3]. Залежно від тривалості та вираженості гіпоксії-ішемії може превалювати та чи інша загибель клітин: при тяжкому ушкодженні частіше спостерігається некроз, при середньому — апоптоз. Внаслідок зазначених процесів порушується цілісність гематоенцефалічного бар'єра, при цьому до системного кровообігу потрапляють нейрон-специфічні білки [4].

Саме тому при підвищенні рівня НСЕ додатково проводять визначення рівня біохімічних маркерів гліколізу в еритроцитах, підвищення рівня яких і

дозволяє об'єктивно оцінити картину порушень мозку на клітинному рівні.

Таким чином розробка ранньої діагностики ішемічних пошкоджень головного мозку при СВПВ є актуальною.

Метою дослідження було визначення ефективності діагностики ішемічних пошкоджень головного мозку в онкологічних хворих при синдромі верхньої порожнистої вени.

## МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Хворі з діагнозом рак легені, який ускладнений СВПВ, перебували на лікуванні у відділенні анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України». Дослідження проводилося під контролем комітету з медичної етики з отриманням інформованої згоди хворих.

Для досягнення поставленої мети було обстежено 25 онкохворих із СВПВ (результати наведено у табл. 1). Пацієнти були розподілені на дві групи, де проводилися клініко-інструментальні та лабораторні обстеження за 3 дні до оперативного втручання. До першої групи ввійшли 15 хворих із СВПВ, у яких за даними КТ діагностовано хронічну ішемію головного мозку. Друга група складалася з 10 хворих, у яких не було виявлено ішемічного ушкодження головного мозку клінічно та за даними КТ.

Кожному хворому до операції проводили біохімічне дослідження сироватки крові з визначенням рівня НСЕ імуноферментним методом. При значенні НСЕ в межах від 19,0 до 43,0 мкг/л робили аналіз маркерів гліколізу в еритроцитах, а саме гліцерин-3-фосфатдегідрогенази та гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (ГАФД) цим же методом.

При значенні гліцерин-3-фосфатдегідрогенази понад 14,0 нмоль/хв · л, а гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази понад 6,0 нмоль/хв · л визначали діагноз хронічної ішемії головного мозку.

Далі хворим з наявністю хронічної ішемії головного мозку призначали курс інтенсивної терапії за стандартною схемою, а хворі без хронічної ішемії головного мозку отримували терапію з профілактичною метою та в менших дозах, а саме: ноотропні препарати (пірацетам), низькомолекулярні гепарини

Таблиця 1

### Результати використання способу

Кількість хворих з СВПВ	НСЕ, норма до 15 мкг/л		Ферменти гліколізу в еритроцитах	
			гліцерин-3-фосфатдегідрогеназа (норма 12,25–13,15), нмоль/хв · л	ГАФД (норма 5,16–5,27), нмоль/хв · л
15 (з хронічною ішемією головного мозку)	До лікування	В межах 19,0–43,0	Понад 14,0	Понад 6,0
	Після лікування	В межах 15,0–22,0	12,3–13,4	5,1–5,3
10 (без пошкоджень головного мозку)	До лікування	В межах 15,5–18,5	В межах норми	В межах норми
	Після лікування	13,0–16,2	В межах норми	В межах норми

(фраксипарин), мембранопротектори (цитиколін), нейропротектори (магнію сульфат, гліцин), антиоксиданти і антигіпоксанти (інозин + нікотинамід + рибофлавін + бурштинова кислота), вазоактивні препарати (вінпоцетин), препарати, що поліпшують мікроциркуляцію (пентоксифілін), гіполіпідемічна терапія (аторвастатин), гіпотензивні препарати (еналаприл, лізиноприл).

Через 7 днів після терапії проведено дослідження біохімічних маркерів. Рівень НСЕ у хворих був підвищеним, це свідчило про наявність у них раку легенів. Показники гліцерин-3-фосфатдегідрогенази та гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази ввійшли в норму, це свідчило про відсутність ішемії головного мозку (див. табл. 1).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Запропонований діагностичний метод полягає у сукупності істотних ознак, достатньої для досягнення технічного результату, який надає можливість забезпечення ранньої діагностики хронічної ішемії мозку за допомогою визначення рівнів біохімічних маркерів НСЕ, гліцерин-3-фосфатдегідрогенази та ГАФД, значення яких є найбільш ранніми і водночас достовірними ознаками гіпоксичних метаболічних змін у клітинах мозку.

Поставлене завдання вирішують таким чином: у відомому методі ранньої діагностики хронічної ішемії головного мозку при синдромі верхньої порожнистої вени в онкологічних хворих шляхом лабораторного дослідження сироватки крові з визначенням рівня НСЕ, згідно з винаходом (винахід № 02012177) [8], рівень

НСЕ визначають до операції і, при значенні його в межах 19,0–43,0 мкг/л, проводять аналіз маркерів гліколізу в еритроцитах та при значенні гліцерин-3-фосфатдегідрогенази понад 14,0 нмоль/хв. · л і гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази понад 6,0 нмоль/хв. · л діагностують наявність хронічної ішемії головного мозку до клінічних проявів хвороби.

Новим для нас стало те, що в сироватці крові до оперативного лікування визначають рівень активності НСЕ і при значенні його в межах 19,0–43,0 мкг/л проводять аналіз маркерів гліколізу в еритроцитах — гліцерин-3-фосфатдегідрогенази й ГАФД, і за характером змін діагностують наявність хронічної ішемії головного мозку до клінічних проявів хвороби. Такий спосіб ранньої діагностики запобігає розвитку хронічної ішемії мозку та сприяє своєчасному лікуванню.

Як видно з табл. 2, ішемічне ураження мозку визначається у 100% онкологічних хворих з СВВП, у яких при обстеженні стандартними методами не було виявлено ішемічних порушень головного мозку.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, використання методу ранньої діагностики хронічної ішемії головного мозку при синдромі верхньої порожнистої вени в онкологічних хворих дозволяє в 95% випадків діагностувати ішемічне пошкодження головного мозку, призначити програму інтенсивного лікування хворих для запобігання прогресуванню ішемічних пошкоджень мозку; визначити групи ризику розвитку хронічної ішемії мозку в короткочасний період та вчасно призначити необхідну інтенсивну терапію.

Таблиця 2

Порівняльний аналіз ефективності способу

Показник	Спосіб, що заявляється, N = 25	Згідно з прототипом, N = 10
Встановлено діагноз хронічної ішемії мозку до операції, %	100	0
Наявність діагнозу хронічної ішемії мозку після курсу інтенсивної терапії, %	0	Не проводили

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бурдулі Н. М. Синдром верхньої порожнистої вени / Н. М. Бурдулі // Клін. медицина. — 2015. — Т. 93, № 12. — С. 61–63.
2. У проникності гематоенцефалічного бар'єра при тяжкій черепно-мозковій травмі / Ю. А. Чурляев, Н. В. Никифорова, Д. Л. Шукевич і ін. // Анестезіологія і реаніматологія. — 2002. — № 6. — С. 17–19.
3. Імуноферментний аналіз нейроспецифічної енолази на основі моноклональних антитіл в оцінці проникності гематоенцефалічного бар'єру при нервово-психічних захворюваннях / В. П. Чехонин, І. А. Гуріна, І. А. Рябухін і інші. // Рос. психіатр. журн. — 2000. — № 4. — С. 15–19.
4. Антонова О. М. Нейроспецифічна енолаза та її роль в механізмах антитільної агресії в мозку : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.04 / Антонова Ольга Митрофанівна. — М., 1997. — 22 с.
5. Пат. 32463 Україна, МПК G01N 33/00. Спосіб діагностики цілісності гематоенцефалічного бар'єру при тяжкій черепно-мозковій травмі / Хижняк А. А. (UA), Гуріна О. І. (RU), Лизогуб М. В. (UA); заявник і патентовласник Харківський національний медичний університет (UA). — № u200801906; заявл. 14.02.2008; опубл. 12.05.2008, Бюл. № 9.
6. Пат. 2299021 Російська Федерація, МПК A61B 10/00, 5G01N33/48. Спосіб морфологической діагностики состояния нервной системы для биологического объекта в конкретный период онтогенеза / Смирнов А. В. (RU), Гуров Д. Ю. (RU); заявник і патентовласник Смирнов А. В. (RU), Гуров Д. Ю. (RU). — № 2005115243/14; заявл. 19.05.2005; опубл. 20.05.2007, Бюл. № 14.
7. Псевдотромбоз верхней полой вены как проявления легочной гипертензии после верхнего двунаправленного кофепульмонального анастомоза / А. А. Морозов, А. К. Латипов А.В. Василец и др. // Артеріальна гіпертензія. — 2015. — Т. 21, № 1. — С. 89–92.

8. *Винахід*. 02012177G01N 33/48A61B 5/145. IMP ім. С.П. Григор'єва, м. Харків / Спосіб ранньої діагностики хронічної ішемії мозку при синдромі верхньої порожнистої вени в онкологічних хворих / Красносельський М. В., Крутько Є. М., Граматюк С. М., Пилипенко С. О. — 2017.

Стаття надійшла до редакції 22.01.2018.

Н. В. КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ, Е. Н. КРУТЬКО, Л. В. ЧЕРКАСКО, С. А. ПИЛИПЕНКО

*ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков*

### **РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА ПРИ СИНДРОМЕ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

**Цель работы.** Определить эффективность диагностики ишемических повреждений головного мозга, вызванных синдромом верхней полой вены (СВПВ) у больных раком легких.

**Материалы и методы.** Обследованы 25 больных раком легких с СВПВ, разделенных на две группы. 1-я с ишемией головного мозга по данным КТ и 2-я — больные, у которых не было выявлено ишемии клинически и по данным КТ. До операции проводили биохимический анализ сыворотки крови с определением уровня нейрон-специфической эналазы (НСЭ) и маркеров гликолиза в эритроцитах.

**Результаты.** В первой и второй группах наблюдалось увеличение уровня биохимических маркеров НСЭ, глицерин-3-фосфатдегидрогеназы и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы. При значении второго маркера больше 14,0 нмоль/мин · л, а третьего — больше 6,0 нмоль/мин · л определяли диагноз хронической ишемии головного мозга. Этим пациентам назначали курс интенсивной терапии по стандартной схеме, а больные без хронической ишемии головного мозга получали терапию с профилактической целью.

**Выводы.** Полученные результаты дают возможность провести раннюю диагностику ишемических повреждений головного мозга, которые вызваны СВПВ, до клинических проявлений болезни и помогают своевременно начать лечение больных, у которых при обследовании стандартными методами не были выявлены ишемические нарушения головного мозга.

**Ключевые слова:** синдром верхней полой вены, хроническая ишемия головного мозга, нейрон-специфическая эналаза, ферменты гликолиза, онкопатология, интенсивная терапия, диагностика.

M. V. KRASNOSELSKYI, E. M. KRUTKO, L. V. CHERKASKO, S. O. PYLYPENKO

*SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine»*

### **EARLY DIAGNOSIS OF CHRONIC BRAIN ISCHEMIA IN SUPERIOR VENA CAVA SYNDROME IN ONCOLOGY PATIENTS**

Superior vena cava syndrome is a disorder consisting in impaired venous blood outflow from the upper part of the trunk (circulatory disturbance). This condition is caused by vein compression or thrombus formation mainly resulting in impaired outflow from the head, shoulders and upper body. It can lead to severe complications that can threaten life of a human and cause brain disorders.

There are a lot of different ways to diagnose brain damage starting with morphological methods of assessing pathological state of the brain, determining certain bioelements and their ratios, assessing the state of the blood-brain barrier by comparing molar concentrations of various substances in the blood serum and CSF, CT, ultrasound, etc.

However, the above mentioned methods have a significant disadvantage, i.e. they do not provide an early diagnosis of chronic cerebral ischemia, some of them experience difficulties and need much time to be carried out.

The most modern way of this complication is the use of markers, one of which is the neuron-specific enolase (NSE).

Therefore, applying method of early diagnosis of chronic cerebral ischemia in superior vena cava syndrome in cancer patients makes it possible to diagnose ischemic brain damage in 95% of cases. To assign a program of intensive treatment of patients in order to prevent progressing ischemic brain damage. To identify the risk groups of developing chronic cerebral ischemia in the short term and to assign necessary intensive therapy in due time.

**Keywords:** superior vena cava syndrome, chronic cerebral ischemia, neuron-specific enolase, glycolysis enzymes, oncopathology, diagnosis.

#### **Контактна інформація:**

Пилипенко Сергій Олександрович

лікар-анестезіолог відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії ДУ «ІМП НАМН України»

вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024, Україна

тел.: +38 (099) 601-93-22