

## Відзив

офіційного опонента на дисертаційну роботу Пилипенко Сергія Олександровича «Інтенсивна терапія порушень нейро-кардіо-гемодинаміки у онкологічних хворих з синдромом верхньої порожнистої вени», подану у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.02 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 - анестезіологія та інтенсивна терапія.

**Актуальність теми.** В Україні смертність від онкологічної патології знаходиться на другому місці після серцево-судинних захворювань. Причому кількість померлих від раку зростає з кожним днем. За темпами поширення онкопатології Україна є другою державою в Європі. Щороку в Україні рак виявляється у 150 тис. чоловік, при цьому смертність від раку становить 90 тис. пацієнтів на рік. Кожен день в країні рак діагностується у 460 пацієнтів, а 260 хворих помирають від злоякісних захворювань, при цьому 35% - це особи працездатного віку. За останнє десятиліття кількість онкологічних пацієнтів збільшилася приблизно на 25%. Групою ризику залишаються люди після 50 років.

Синдром верхньої порожнистої вени (СВПВ) - симптомокомплекс, що розвивається внаслідок порушення кровообігу в системі верхньої порожнистої вени і утруднення відтоку венозної крові від верхніх відділів тулуба. СВПВ зустрічається у онкологічних хворих при раку легені - 86%, лімфопроліферативні пухлини - 12%, інші пухлини - 2%, та є одним з найбільших ускладнень, що в подальшому призводить до розвитку хронічної недостатності мозкового кровообігу.

СВПВ призводить до розвитку хронічної гіперперфузії мозку, тобто до тривалого недоотримання мозком основних метаболічних субстратів (кисню і глюкози), що доставляються потоком крові. При повільному прогресуванні дис-функції мозку, що розвивається у хворих з СВПВ, патологічні процеси розгортаються перш за все на рівні дрібних мозкових артерій (церебральна

мікроангіопатія). Поширене ураження дрібних артерій викликає дифузне двостороннє ішемічне ураження в основному білої речовини і множинні лакунарні інфаркти в глибинних відділах мозку. Це призводить до порушення нормальної роботи мозку і розвитку неспецифічних клінічних проявів - енцефалопатії. Для адекватної роботи мозку необхідний високий рівень кровопостачання, який в даній ситуації утруднений.

Цілком очевидно, що необхідний пошук нових способів відновлення венозного відтоку при оклюзійному СВПВ, спрямованих на зниження ризику операцій у хворих похилого віку з важкою супутньою патологією.

У сучасній літературі зустрічається дуже мало методів курації хворих на СВПВ в плані інтенсивної терапії. В основному, методи інтенсивної терапії побудовані на симптоматичній терапії в залежності від тяжкості стану.

Оптимально лікування синдрому верхньої порожнистої вени направлено на усунення причин, що викликали появу захворювання, і враховує швидкість прогресування патологічного процесу.

Таким чином, робота, яка присвячена інтенсивній терапії при даному синдромі, визначенню видів і особливостей порушення з боку нейро-кардіо-гемодинаміки у онкологічних хворих, покращення якості життя, оцінені найбільш значущі критерії порушень та ішемії головного мозку у хворих з СВПВ, та наданий порівняльний аналіз, та поліпшення загального онкологічного результату лікування, що відбиває нагальні потреби сьогодення та відповідає найновітнішим тенденціям сучасної наукової думки.

**Мета роботи:** підвищення ефективності лікування онкологічних хворих з синдромом верхньої порожнистої вени шляхом розробки та застосування алгоритму діагностики та інтенсивної терапії.

**Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», та є фрагментом наукової роботи за темою: «Розробка алгоритму



індивідуалізації тактики інтенсивної терапії в онкохворих після мультиорганних операцій» (шифр - НАМН.05.17).

### **Наукова новизна**

Вперше встановлено, що більш ніж в 90% випадків, що призводять до синдрому верхньої порожнистої вени, виявляються злоякісні пухлини. На частку раку легень припадає 85%. Встановлено, що у більшості випадків це дрібноклітинний або дрібноклітинний рак легень. Летальність при СВПВ досягає 95 %.

Доповнено наукові дані, на підставі вивчення частоти і варіантів видів синдрому верхньої порожнистої вени, що при раку легень СВПВ зустрічається у 84% випадків, при лімфопроліферативних пухлинах- у 13%, при інших видах пухлин- у 4% випадків. Порушення нейро-кардіо-гемодинаміки виявляються в перші три доби після операції та на десяту добу після операції. В передопераційному періоді порушення з боку нейро-кардіо-гемодинаміки визначалися у 93% хворих з СВПВ.

Вперше встановлено, що порушення кардіо-гемодинаміки були найбільш значущими за такими показниками: серцевий індекс (зниження до 26-27 л/хв/м<sup>2</sup>); артеріальний тиск (АТ) систолічний становив  $86 \pm 2,5$  мм.рт.ст. ( $P \leq 0,05$ ); центральний венозний тиск (ЦВД)  $95 \pm 3,7$  мм.вд.ст. ( $P \leq 0,05$ ); хвилинний об'єм серця (ХОС)  $4,5 \pm 0,7$  мм, вд.ст. ( $P \leq 0,05$ ), що свідчить про перевантаження правих відділів серця, венозну гіпертензію. Ішемічні ушкодження мозку спостерігались у 71,4% хворих, що підтверджують отримані дані, НСЕ підвищуються в 1,5 рази, ферменти гліколізу- в 4,5 рази.

Розроблено новий алгоритм діагностики та інтенсивної терапії у онкологічних хворих з СВПВ, з порушеннями нейро-кардіо-гемодинаміки, а саме комбінація добутаміну 250 мг в дозі 15-18 мкг/кг/хв. та 1% розчину нітрогліцерину 30-34 мкг/хв., що вводяться паралельно за допомогою інфузоматів, що є ефективним способом інтенсивної терапії порушень гемодинаміки та нейропротекції, що забезпечує зниження ризику розвитку церебральних та кардіогемодинамічних в передопераційному та

післяопераційному періодах на 65%, забезпечує зростання стабільності гемодинаміки в 2,4 рази, зменшення тяжкості стану за АРАСНЕ II на 5,7%. Розроблений алгоритм дозволив знизити перебування хворих в палаті інтенсивної терапії з  $19,8 \pm 3,2$  діб, до  $12,4 \pm 2,7$  діб. Покращення рівня свідомості за шкалою Глазго з  $6,7 \pm 0,5$  до  $12,5 \pm 0,7$  при раку легень, а при раку молочної залози - з  $8,9 \pm 0,7$  до  $14,3 \pm 0,5$  балів. Вперше обґрунтовано комплексне використання та впровадження алгоритму діагностики та інтенсивної терапії у хворих з СВПВ, яке дозволило знизити летальність в 1,4 рази ( $P \leq 0,05$ ); ішемічне ушкодження головного мозку- в 1,2 рази ( $P \leq 0,05$ ); зростання стабільності гемодинаміки- в 2,7 рази ( $P \leq 0,05$ ).

### **Практичне значення.**

Використання у хворих з СВПВ диференційної діагностики з дрібноклітинним раком легені та ішемії мозку за допомогою нейрон специфічної енлази (НСЕ) ( $N < 15$  мкг/л) та маркерів ферментів гліколізу (гліцерин-3-фосфатдегідрогеназа - норма 12,25-13,15 нмоль/хв.л; ГАФД в еритроцитах - норма 5,16-5,27 нмоль/хв.л), дозволило підвищити ефективність діагностики ішемічного ураження головного мозку в 1,9 рази ( $p < 0,05$ ) (Пат. на винахід 116078, Україна. Спосіб ранньої діагностики хронічної ішемії головного мозку при синдромі верхньої порожнистої вени в онкологічних хворих).

Практичне використання розробленої нами схеми інтенсивної терапії, а саме добутамін 250 мг в/в зі швидкістю введення 15–18 мкг/кг/хв, та нітрогліцерин 1 % зі швидкістю 30–34 мкг/хв, що вводиться паралельно шприцевими насосами, одночасно, та забезпечує стабілізацію гемодинаміки та зниження ушкодження мозку в 1,7 рази ( $p < 0,05$ ) (Пат. на винахід 117728, Україна. Спосіб інтенсивної терапії церебральних та кардіогемодинамічних порушень при синдромі верхньої порожнистої вени).

Використання розробленого нами алгоритму діагностики та інтенсивної терапії доступно у будь-якій лікувальній установі, що надає допомогу онкохворим. Він дозволить знизити перебування хворих в палаті інтенсивної



терапії з  $19,8 \pm 3,2$  діб до  $12,4 \pm 2,7$  діб. Покращити рівень свідомості за шкалою Глазго з  $6,7 \pm 0,5$  до  $12,5 \pm 0,7$  при раку легень, а при раку молочної залози - з  $8,9 \pm 0,7$  до  $14,3 \pm 0,5$  балів, що суттєво знижує витрати на лікування.

Теоретичні положення дисертації і практичні рекомендації з результатів досліджень впроваджені та використовуються в навчальному процесі і лікувальній практиці кафедри онкології ХНМУ, на базі ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва», відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва», відділення анестезіології та інтенсивної терапії ГУ «ІЗНХ ім. В.Т. Зайцева НАМН України», відділення анестезіології та інтенсивної терапії ХМКЛ ШМНД ім. А.І. Мещанінова, відділення інтенсивної терапії КЗОЗ «Нововодолазька ЦРЛ».

**Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

В роботі проведено обстеження 60 онкохворих з СВПВ, з яких 20 хворих без передопераційної підготовки, та 25 хворих з передопераційною підготовкою, а також контрольна група яка склала 15 онкохворих без СВПВ. Крім того, виділено вікові групи пацієнтів.

Поставлені завдання вирішувалися шляхом відбору онкохворих в передопераційному періоді з СВПВ.

При обстеженні хворих (у до операційному періоді, та на 1-у добу та на 5-у добу у післяопераційному періоді), на додаток до загальноклінічних методів, виконано дослідження на рівні НСЕ ( $N < 15$  мкг/л), та маркерів ферментів гліколізу (гліцерин-3-фосфатдегідрогеназа - норма 12,25-13,15 нмоль/хв.л; ГАФД еритроцитах - норма 5,16-5,27 нмоль/хв.л).

Тяжкість стану за шкалами APACHE-II, СПОД, ISS порівнювали види анестезіологічного забезпечення.

Використовувались клініко-інструментальне обстеження методом:

- вимірювання Центрального венозного тиску (central venous pressure)

дозволило визначити тиск крові в правому передсерді та є важливою діагностичною інформацією при різних серйозних захворюваннях серця і легені. Рівень центрального венозного тиску (ЦВТ), тобто тиску в правому передсерді, робить істотний вплив на величину венозного повернення крові до серця. Катетер для вимірювання ЦВТ встановлюють таким чином, щоб його кінець знаходився прямо над місцем впадання верхньої порожнистої вени в праве передсердя;

- вимірювання артеріального тиску інвазивним методом:

ця техніка має на увазі пряме вимірювання артеріального тиску шляхом установки катетера в артерію (зазвичай це була променева артерія). Катетер був з'єднаний зі стерильною магістраллю, заповненої стерильним фізіологічним розчином (NaCl 0.9%), яка підключена до монітора. Перевагою було те, що тиск вимірюється постійно, відображається форма хвилі (графік тиск / час). Пацієнти з інвазивним моніторингом перебували під постійним наглядом. Цей метод набагато ефективніший і точніший в порівнянні зі звичайним методом вимірювання артеріального тиску, що дуже важливо у хворих з СВПВ;

- рентгенографія грудної клітки в прямій і бічних проекціях. Рентгенологічне дослідження дозволяє виявити патологічний процес, ступінь його поширення і визначити тактику подальшого лікування. Патологічні зміни виявляють в 85% випадків;

- проведення Комп'ютерної томографії органів грудної клітини в ангіо режимі для підтвердження наявності патологічного процесу в середостінні або інший процес, що викликав синдром верхньої порожнистої вени, а також щоб визначити стадію процесу, наявність внутрішньо-судинного тромбозу, ступінь і рівень венозних колатералей;

- ЕхоКГ: дослідження проводять в одно- й двомірному режимах за допомогою апарату ультразвукової діагностики «Радмір» Т1228А (Харків, Україна). Сканування проводять датчиком із частотою 3,5 МГц із парастернальної та апікальної позиції. Визначають такі показники: кінцевий



діастолічний розмір (КДР), кінцевий систолічний розмір (КСР), товщина міокарда задньої стінки лівого шлуночку в діастолу (ТЗСЛШ), товщина стінки міжшлуночкової перетинки (ТМШП), маса міокарда (ММЛШ) й індекс маси міокарда (ІММЛШ). Оцінка систолічної функції ЛШ проводиться згідно наступних показників: кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО), ударний об'єм (УО), фракція викиду (ФВ), відносна товщина стінки міокарда ЛШ (ВТС ЛШ), розмір аорти й лівого передсердя (ЛП);

- ЕКГ у діагностиці використовують критерії, що засновані на аналізі ЕКГ у 12 підведеннях:

Використовувалось визначення серцево-судинного ризику в інтраопераційному періоді, з використанням індексів - Lee, Goldman, Larsen, Gilbert, Kumar, Detsky. Визначення ризику післяопераційних ускладнень за допомогою класифікації кардіологічного ризику при виконанні не кардіологічних операцій (ризик розвитку кардіологічних ускладнень і летального результату).

Комплексну оцінку даних виконано за допомогою факторного аналізу методом головних компонент з подальшою варимакс-ротацією факторних осей.

У всіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значимості р обрано 0,05. У випадку множинних порівнянь застосовували поправку Бонфероні.

Ведення банку даних дослідження, базові розрахунки похідних показників, частотну характеристику ознак, побудову діаграм проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 (ліцензія № 01631-551-3027986-27852), усі обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0 (ліцензія № STA862D175437Q).

Роботу виконано з дотриманням прав людини, відповідно до діючого в Україні законодавства, міжнародних етичних норм у науці та стандартів біомедичних досліджень.

Висновки дисертації та практичні рекомендації відповідають

встановленим задачам, логічно впливають з отриманих результатів, свідчать про досягнення мети дослідження. Достатня кількість літературних джерел свідчить про актуальність та важливість отриманих результатів.

**Публікації.** За матеріалами дослідження опубліковано 12 наукових праць, з них 5 статей у фахових наукових виданнях (з яких 1 одноосібно), 2 патента на винахід, а також 6 тез у матеріалах науково-практичних конференцій і з'їздів.

Автореферат відповідає змісту дисертації та відображує її основні положення.

**Характеристика роботи та її розділів.** Назва дисертації відповідає суті змісту; дисертація побудована та викладена традиційно, згідно вимогам ДАК МОН України.

Дисертація викладена українською мовою, в обсязі 138 сторінок, складається із вступу, аналітичного огляду літератури та розділу, у якому наведені матеріали і методи, а також трьох розділів з результатами власних досліджень, з їх аналізом та узагальненням, висновків, практичних пропозицій, бібліографічного списку використаної літератури, що містить 161 найменування (65 кирилицею та 96 латиницею; обсяг 18 сторінок). Матеріали дисертації ілюстровані 17-ти малюнками і 20-ма таблицями (обсяг- 5 сторінок).

В огляді літератури автором детально проаналізований стан питання СВПВ. В розділі «Матеріали і методи» викладені всі клініко-лабораторні методи дослідження. Звертає на себе увагу дуже сучасна і ретельна статистична обробка даних, яка дозволила використати не тільки параметричні та непараметричні тести, а й вийти на прогнозування ефективності терапії методом покрокового дискримінаційного аналізу.

З урахуванням того, що були виявлені порушення кардіо-гемодинаміки та ішемічних пошкоджень мозку при СВПВ, у хворих з раком молочних залоз, як в групі з успішним результатом СВПВ, так і в групі з несприятливим результатом СВПВ спостерігається сильна кореляційна



залежність між інтегральними шкалами і кількісними показниками протеїну NSE і ферментом енолаза. Встановлено та отримано дані (розділ 3), порушення кардіогемодинаміки зустрічаються у 65% випадків. Переважає гіподинамічний тип кровообігу у хворих з СВПВ, з підвищенням ЦВТ до 120-130 мм.в/ст. Таким чином, концентрації нейронспецифічного білка і ферменту енолази в післяопераційному періоді зазнають однотипні, односпрямовані зміни. Найбільш виражене збільшення НСЕ спостерігається у хворих з раком легені. Саме тому при підвищенні рівня НСЕ, додатково проводили визначення рівня біохімічних маркерів гліколізу в еритроцитах, підвищення рівня яких і дозволило об'єктивно оцінити картину порушень мозку на клітинному рівні.

В запропонованому методі (розділ 4), вирішення питання нестабільності гемодинаміки та церебральної ішемії, вирішуються таким чином: до операційне медикаментозне лікування з використанням серцево-судинних інотропних засобів, зокрема добутаміну, що розведений у 0,9 % розчині натрію хлориду, за три доби до операції проводять дві паралельні внутрішньовенні інфузії - 250 мг добутаміну зі швидкістю введення 15–18 мкг/кг/хв, одночасно з 1 % розчином нітрогліцерину зі швидкістю введення 30–34 мкг/хв, при цьому кількість інфузій залежить від рівня ферментів нейрон-специфічної енолази та гліколізу, зокрема гліцерин-3-фосфатдегідрогенази і гліцеральдегід-фосфатдегідрогенази.

Одночасне використання двох паралельних внутрішньовенних інфузій, які описані в даному розділі, добутаміну та нітрогліцерину, дозволило зменшити та попередити виникнення церебральних та кардіогемодинамічних порушень, тим самим підготувати хворого до оперативного втручання. Представлена сукупність ознак є оптимальною для проведення лікування церебральних та кардіогемодинамічних порушень, дозволяє забезпечити новий технічний результат, зокрема знизити тяжкість церебральних та кардіогемодинамічних порушень у хворих у до операційному періоді, що допомагає їм перенести оперативне втручання. На основі чого був

розроблений алгоритм діагностики та лікування.

Таким чином, незалежно від характеру онкологічного процесу та кінцевих результатів інтенсивної терапії, концентрація нейронспецифічного білка і ферменту енолаза у онкологічних пацієнтів в постопераційному періоді зазнають однотипні, односпрямовані зміни, які охарактеризовані в розділі 5. Найбільш вираженим збільшення концентрації нейронспецифічних білків спостерігається у постраждалого з раком легені.

Також тяжкість стану за шкалами APACHE-II, СПОД, ISS порівнювали види анестезіологічного забезпечення при оперативних втручаннях, ступінь ішемічного ушкодження головного мозку - по розробленій методиці, способи корекції кардіогемодинаміки до, вчасно і післяопераційному періодах.

При аналізі змін між інтегральними шкалами APACHE II і SAPS II, та підвищеними концентраціями енолаза встановлена пряма залежність.

Встановлено, що найближчі 24-48 годин характеризувалися геодинамічними, гострими метаболічними порушеннями, активно діючими механізмами термінової адаптації, підкріпленням яких досяжними проведеннями адекватної комплексної інтенсивної терапії, спрямованої на усунення болю, реперфузії, гіпоксії, в результаті чого наставав період відносної нестійкої компенсації, умовно виділений як ранній післяопераційний період адаптації.

Більш ніж в 90% випадків що призводять до синдрому верхньої порожнистої вени, виявляються злоякісні пухлини. На частку раку легень припадає 85%. У більшості випадків – це дрібноклітинний або плоскоклітинний рак легень. Летальність при СВПВ досягає 95 %. Тому пошук нових методів діагностики та інтенсивної терапії у хворих з СВПВ є вкрай актуальним. У дисертаційній роботі представленні результати, які дозволили підвищити ефективність предопераційної підготовки хворих та інтенсивної терапії СВПВ.

Комплексне використання та впровадження запропонованих методів діагностики та інтенсивної терапії у хворих з СВПВ дозволило знизити



летальність, ішемічне ушкодження головного мозку, та при цьому зростання стабільності гемодинаміки.

**Висновки та практичні рекомендації** логічно впливають з попередніх розділів, відповідають меті та поставленим у роботі завданням. У тексті висновків обґрунтовано і доведено вирішення наукового завдання. Практичні рекомендації містять конкретну інформацію про використання пропонованого автором комплексу заходів з розробкою загального алгоритму знеболювання у хворих на рак грудної залози на різних етапах лікування.

**Автореферат** оформлений згідно вимогам ДАК України і відповідає змісту дисертації.

#### **Зауваження та питання**

До роботи є наступні зауваження.

1. В роботі мають місце поодинокі граматичні помилки, повтори.
2. Надлишкова деталізація матеріалу ускладнює сприйняття тексту дисертації.

Є також декілька питань щодо виконаної роботи:

1. Які зміни відмічалися зі сторони серцевої діяльності у даної категорії хворих?
2. На які сутки при підготовці до оперативного лікування, та застосування запропонованого вами способу інтенсивної терапії ви відмічали позитивні зміни зі сторони показників НСЕ та ферментів гліколізу?
3. Чому зупинили свій вибір тільки на НСЕ та маркерів ферментів гліколізу, а саме гліцерин-3-фосфатдегідрогеназа, ГАФД в еритроцитах?

Ці зауваження не носять принципового характеру та не впливають на загальне позитивне враження від роботи.

#### **Висновок:**

Таким чином, дисертаційна робота Пилипенко Сергія Олександровича «Інтенсивна терапія порушень нейро-кардіо-гемодинаміки у онкологічних хворих з синдромом верхньої порожнистої вени», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є кваліфікаційною

науковою працею, в якій містяться отримані нові науково обгрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, які розв'язують конкретне наукове завдання, а саме — підвищення ефективності лікування онкологічних хворих з синдромом верхньої порожнистої вени шляхом розробки та застосування алгоритму діагностики та інтенсивної терапії.

Робота відповідає вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, згідно п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013р. № 567 та № 656 від 19.08.2015.

доктор медичних наук,  
проф. кафедри медицини невідкладних станів,  
анестезіології та інтенсивної терапії  
ХНМУ



А.А. Хижняк