

Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України»

**ДІАГНОСТИКА ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ПОРУШЕНЬ
НЕЙРО-КАРДІО-ГЕМОДИНАМІКИ У ОНКОЛОГІЧНИХ
ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ВЕРХНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ**

За редакцією професора Красносельського М.В.

Харків - 2019

УДК: [616.12:616.831] -005-08-039.74:617.542-006.04(043.3)

Автори: М.В. Красносельський, д.мед.н., професор, Є.М. Крутько, д.мед.н., С.О. Пилипенко, к.мед.н.

I 57 діагностика та інтенсивна терапія порушень нейро-кардіо-гемодинаміки у онкологічних хворих з синдромом верхньої порожнистої вени / М.В. Красносельський, Є.М. Крутько, С.А. Пилипенко. – Харків: ІМР, 2019. – 119 с.

Монографія призначена для поглибленого вивчення синдрому верхньої порожнистої вени. У монографії теоретично обґрунтовано і представлено нове рішення питання діагностики та методу інтенсивної терапії порушень нейро-кардіо-гемодинаміки, у онкологічних хворих з синдромом верхньої порожнистої вени, спрямованих на зменшення кількості пред і післяопераційних ускладнень і зниження летальності при даному синдромі.

Рекомендовано студентам вищих медичних закладів освіти IV рівня акредитації, лікарям – інтернам, хірургам, онкологам, анестезіологам.

Рекомендовано до друку вченою радою

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

(Протокол № 6 від 27.01.2019.р.)

УДК: [616.12:616.831] -005-08-039.74:617.542-006.04(043.3)

©ІМР, 2019

©Колектив авторів, 2019

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	
СХЕМА АНАТОМІЇ ВЕРХНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ.....	
ВСТУП	
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ, ПОРУШЕНЬ НЕЙРО-КАРДІО-ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ СИНДРОМІ ВЕРХНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ.	
1.1 Патофізіологічні особливості синдрому верхньої порожнистої вени .	
1.2 Клініка та діагностика синдрому верхньої порожнистої вени.	
1.3 Порухення церебрального кровотоку при синдромі верхньої порожнистої вени.	
1.4 Порухення розладів кардіо-гемодинаміки в онкологічних хворих з синдромом верхньої порожнистої вени.	
1.5 Методи обстеження хворих з синдромом верхньої порожнистої вени.	
1.6 Інтенсивна терапія при нейро-кардіо-гемодинамічних порушеннях у хворих з синдромом верхньої порожнистої вени.	
1.7 Ускладнення синдрому верхньої порожнистої вени та їх профілактика.....	
1.8 Прогноз при синдромі верхньої порожнистої вени.....	
РОЗДІЛ 2. Діагностика порушень нейро-кардіо-гемодинаміки та ішемічних пошкоджень головного мозку при синдромі верхньої порожнистої вени	
2.1. Порушення кардіо-гемодинаміки.....	
2.2. Ішемічні ушкодження головного мозку в динаміці спостережень.....	
2.3. Оцінка тяжкості стану за допомогою інтегральних шкал в онкологічних пацієнтів з синдромом верхньої порожнистої вени.	

РОЗДІЛ 3. ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ПОРУШЕНЬ НЕЙРО-КАРДІО-ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ВЕРХНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ

3.1 Клінічна ефективність лікування синдрому верхньої порожнистої вени

3.2 Алгоритм діагностики та інтенсивної терапії у онкохворих з СВПВ

3.3 Порівняльна оцінка динаміки концентрації нейронспецифічних білків в залежності від результату використання запропонованого алгоритму

ЗАКЛЮЧЕННЯ.....

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

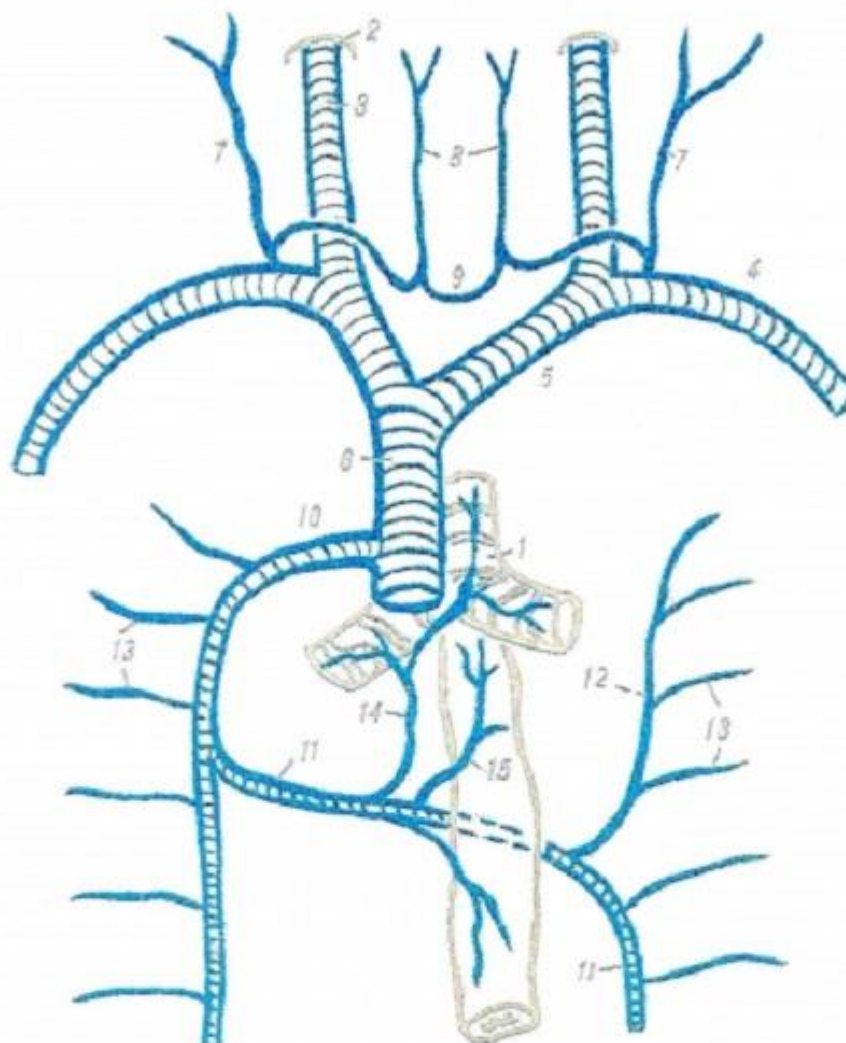
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

СВПВ	- синдром верхньої порожнистої вени
NSE (HSE)	- нейрон специфічна енолаза
ГАФД	- гліцерин-3-фосфатдегідрогена
АЧТЧ	- активований частковий тромбопластиновий час
ЛПНЩ	- ліпопротеїди низької щільності
ЛПВЩ	- ліпопротеїди високої щільності
ТГ	- тригліцеридів
АТ	- артеріальне тиск
ЦНС	- центральна нервова система
ЦВТ	- центральний венозний тиск
КДР	- кінцевий діастолічний розмір
КСР	- кінцевий систолічний розмір
ЛШ	- лівий шлуночку
ТЗСЛШ	- товщина міокарда задньої стінки лівого шлуночку
ТМШП	- товщина стінки міжшлуночкової перетинки
ММЛШ	- маса міокарда лівого шлуночку
ІММЛШ	- індекс маси міокарда лівого шлуночку
КДО	- кінцевий діастолічний об'єм
КСО	- кінцевий систолічний об'єм
УО	- ударний об'єм
ФВ	- фракція викиду
ЛП	- ліве передсердя
ЕКГ	- електро кардіо графія
ЕхоКг	- ехокардіографія
ИРГТ	- інтегральна реографія тіла
СДЛА	- систолічний тиск у легеневій артерії
ЛГ	- легенева гіпертензія
УО	- ударний об'єм

ХОС	- хвилинний об'єм серця
СІ	- серцевий індекс
ОГК	- органи грудної клітини
ЛПЗ	- лімфопроліферативні захворювання
РМ	- рак молочної залози
РЛ	- рак легень
АТФ	- Аденозинтрифосфат

СХЕМА АНАТОМІЇ ВЕРХНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ



1. trachea
2. for. jugulare
3. v. jugularis interna
4. v. subclavia
5. v. brachiocephalica
6. v. cava superior
7. v. jugularis externa
8. vv. jugulars anteriores
9. arcus venosus juguli

10. v. azygos
11. v. hemiazygos
12. v. hemiazygos accessoria
13. vv. intercostals
14. vv. bronchiales
15. vv. esophageales

ВСТУП

Рак з кожним роком вражає все більшу кількість людей. За даними ВООЗ щороку захворює близько 10 млн. осіб. Як стверджує ВООЗ смертність від раку до 2030 року зросте на 45% в порівнянні з рівнем 2007 року [6].

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 [2,4].

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 [1]. 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 [3, 5].

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). [3, 5] 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. [2, 4].

Для адекватної роботи мозку необхідний високий рівень кровопостачання, який в даній ситуації утруднений.

У числі найбільш рідкісних причин ВПВ описані рак щитовидної залози, первинна лейоміосаркома і лімфома ВПВ, первинна меланома середостіння, внутрішньо-судинна метастатична меланома ВПВ, ангіосаркома правого передсердя [2, 4].

Важливо не вважати інвазію ВПВ злоякісною пухлиною протипоказанням до радикальної операції. Настільки ж агресивний хірургічний підхід демонструють в ряді торакальних клінік Японії та Італії. Таким чином, сьогодні інвазія магістральних вен середостіння принципово не відрізняється від інших типів місцевої поширеності злоякісних пухлин: протезування ВПВ стає стандартною процедурою в хірургічній онкології органів грудної клітини [6].

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.

Сучасні методи ангіохірургії, застосовані в хірургічній онкології, дають можливість розширити операбельність хворих злоякісним СВПВ по радикальному плану до 80% і більше. Головні переваги хірургічного лікування цих хворих, крім збільшення виживаності, полягають в негайному усуненні ускладнень, небезпечних для життя [2, 4].

В ряді випадків у хворих виникають порушення венозного кровообігу в мозку: венозний застій, венозна енцефалопатія, венозні крововиливи, тромбози вен і венозних пазух, тромбофлебіти. Спостерігаються носові, стравоходові і трахеобронхіальні кровотечі [6].

Можливі епілептиформні випадки, психічні розлади. При вираженому венозному застої хворі не в змозі опустити голову і перебувати в

горизонтальному положенні. При венозній енцефалопатії виділяють основні синдроми: гіпертензійний (псевдотуморозний), розсіяного дрібно-вогнищевого ураження мозку, беттолепсія і астенічний.

При фізикальному обстеженні виявляються найбільш характерні ознаки СВПВ: розширення, набухання вен шиї, грудної стінки і верхніх кінцівок, набряк обличчя, шиї або верхнього плечового поясу, ціаноз або повнокров'я, тахіпноє.

Блокада венозного відтоку від голови і верхньої половини тіла викликає в організмі такі патофізіологічні ефекти:

- зниження венозного повернення до правого шлуночка;
- зниження серцевого викиду;
- системну гіпотензію;
- підвищення венозного тиску в системі ВПВ загрожує ризиком розвитку

тромбозу мозкових судин.

Результатом останніх двох ефектів є зниження артеріального венозного градієнта тиску в мозкових судинах, що може призвести до незворотних змін головного мозку [7, 8].

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 [9].

Оптимально лікування синдрому верхньої порожнистої вени направлено на усунення причин, що викликали появу захворювання, і враховує швидкість прогресування патологічного процесу. Ключем до успішної терапії є виявлення етіології синдрому [9].

Симптоматична терапія при СВПВ включає призначення діуретиків, бронхолітиків, гормональних препаратів, інгаляція кисню, напівсидяче положення в ліжку, введення серцевих середників, тимчасове (на 2 год.) накладання джгутів на кінцівки [10]. Призначення гіпотензивних препаратів, так як у даної категорії хворих виникає системна гіпертензія. Проводиться профілактика тромбоутворень, поліпшення мозкового кровотоку, мікро

циркуляції, метаболічна терапія є також невід'ємною частиною терапії. З огляду на актуальність і малу освітленість інтенсивної терапії при СВПВ в літературі, затребуваність даної проблеми висока, що і визначить поле подальшого дослідження [7, 8].

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА
ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ, ПОРУШЕНЬ
НЕЙРО-КАРДІО-ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ СИНДРОМІ ВЕРХНЬОЇ
ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ.

З причини вдосконаленням оперативної, анестезіологічної техніки, успіх хірургічного лікування онкологічних хворих безпосередньо визначається комплексом супутньої патології та станом нейро-кардіо-гемодинаміки.

Серед захворювань пацієнтів з пухлинами органі грудної клітини, особливе місце займає синдром верхньої порожнистої вени (СВПВ)[5]. Важкі наслідки нейро-кардіо-гемодинамічних порушень при даному оклюзивному синдромі давно привертають увагу анестезіологів, хірургів і морфологів.

Синдром верхньої порожнистої вени (СВПВ) - це симптомокомплекс, що розвивається внаслідок порушення кровообігу в системі верхньої порожнистої вени і утруднення відтоку венозної крові від верхніх відділів тулуба[131]. СВПВ є невідкладний стан, пов'язаний з порушенням кровообігу в басейні верхньої порожнистої вени, яке ускладнює перебіг багатьох захворювань, пов'язаних з ураженням середостіння.

Верхня порожниста вена являє собою судину з тонкими стінками, розташований в середньому середостінні і оточений щільними структурами, такими як грудна стінка, аорта, трахея і бронхи[5]. На всьому протязі вена оточена ланцюжком лімфатичних вузлів. Для верхньої порожнистої вени фізіологічним є низький венозний тиск, що в поєднанні з зазначеними вище особливостями будови сприяє легкої обструкції вени при ураженні оточуючих її структур. Через верхню порожнисту вену збирається кров від верхніх кінцівок, голови та шиї, верхньої половини грудної клітини[132]. Існує кілька систем анастомозів, що зв'язують басейни нижньої і верхньої порожнистих вен і грають компенсаторну роль при порушенні прохідності

останньої. Найбільш важливим з них є непарна вена. Незважаючи на велику кількість колатералей.

Основною причиною синдрому верхньої порожнистої вени лежать 3 основних патологічних процесу: здавлення вени ззовні [1]; проростання стінки вени злоякісною пухлиною; тромбоз верхньої порожнистої вени.

Більш ніж в 90% випадків причиною обструкції верхньої порожнистої вени виявляється злоякісна пухлина [2, 3]. На частку раку легені припадає 85% таких пухлин, в основному це дрібноклітинний або плоскоклітинний рак легені. Рідше причиною служать лімфоми, лімфогранулематоз і мета стази в середостіння інших пухлин, зокрема пухлин яєчка і раку молочної залози [1]. До інших причин відносяться доброякісні пухлини, аневризма аорти, збільшення щитовидної залози, тромбоз верхньої порожнистої вени, фіброзний медіастиніт внаслідок гістоплазмозу або променевої терапії [4].

Перший опис синдрому верхньої порожнистої вени (СВПВ), датований 1757 роком, належить лондонському лікарю William Hunter, що спостерігав цей сім-птомокомплекс у хворого сифілітичною аневризмою грудної аорти.[36] Це захворювання залишалося однією з головних причин СВПВ аж до середини ХХ століття. Затим певний патоморфоз як доброякісних так і злоякісних захворювань докорінно змінив співвідношення причин, що призводять до СВПВ.

Починаючи з 50-х років успіхи лікування сифілісу з одного боку привезли до зникнення його вісцеральних форм, а боротьба з гранулематозними захворюваннями - туберкульозом і мікозами, значною мірою знизила захворюваність хронічним фіброзуючим медіастинітом. [55] З іншого боку, в 40-х - 50-х роках спостерігається зростання захворюваності злоякісними пухлинами (перш за все на рак легені і пухлини середостіння) призвів до того, що останні в наші дні виступають причиною 78-97% СВПВ [5, 6, 7].

У числі більш рідкісних причин СВПВ описані рак щитовидної залози [7, 8,9], первинні Лейоміосаркома [10,11,12] і лімфома ВПВ [13], первинна

амеланотична меланома середостіння [14], внутрішньо-судинна метастатична меланома ВПВ [15], ангіосаркома правого передсердя [16], а з доброякісних причин - плазми-моцітоми запальної природи [17], доброякісна фіброзна мезотеліома плеври [18], саркоїдоз Бека [19], внутрішньо-судинна ліпома ВПВ [20]. Описано також внутрішньо-судинне зростання інвазивної Тімом через просвіти вени тімуса і плечілової вени (ПГВ) в ВПВ [21] і далі в праве передсердя [22,23].

Як уже згадувалося, головними джерелами СВПВ в наші дні виступають рак легені і інвазивні медіастинальні пухлини (перш за все, що локалізуються у верхньому відділі переднього середостіння). [44]

За даними P.Thomas і співавторів [24], 6% всіх спостережень раку правого легкого супроводжувалися інвазією ВПВ. L.Szur і LLBromley (1956) з 2 тис. хворих на рак легені виявили інвазію і обструкцію ВПВ у 104 (5,2%). I.Steinberg і CTDotter оцінювали частоту СВПВ при раку легкого в 10-15%, BTLе Roux [25] - в 4,6%, W.Stanford і DBDoty [26] - в 6-7%, I.Robinson і J.Jackson [27] - в 5%. За даними P.Dartevelle і співавторів [28], інвазія ВПВ при раку легені може бути викликана:

- пухлиною верхньої частки правої легені;
- пухлиною, що локалізується в корені легені;
- метастазами в паратрахеальних лімфатичних вузлах.

Що стосується пухлин середостіння, то аналіз частоти їх інвазії в літературі скромніший, в зв'язку з порівняльною рідкістю цієї нозології. Згідно з J.Remy і співавторів [29], з 596 Тімом, описаних в літературі до моменту публікації, 55 (9,2%) супроводжувалися ознаками СВПВ. Логічно припустити, що частота інвазії ВПВ цими пухлинами перевищує зареєстровану частоту клінічних проявів СВПВ. [56,57]

1.1 Патофізіологічні особливості СВПВ

Блокада венозного відтоку від голови і верхньої половини тіла викликає в організмі такі патофізіологічні ефекти: [59]

- зниження венозного повернення до правого шлуночка;

- зниження серцевого викиду;
- системну гіпотензію;
- підвищення венозного тиску в системі ВПВ загрожує ризиком тромбозу мозкових судин.

Оскільки оклюзія ВПВ відбувається поступово, більшість пацієнтів певною мірою компенсують ці явища, розвиваючи більш-менш достатній колатеральний відтік [29] за наступними шляхами:

- через систему непарної вени (за умови збереження прохідності останньої);
- через систему внутрішніх грудних вен і їх анастомози з верхніми і нижніми надчеревними венами в систему зовнішніх клубових вен;
- через хребетні вени - в нижню порожнисту вену [30].

Внаслідок еластичності ВПВ і низького тиску в ній, моменту її інвазії зазвичай передує тривалий період зовнішньої компресії [31], протягом якого встигає сформуватися колатеральний венозний відтік. Завдяки вище описаним механізмам компенсації, хворі з СВПВ вмирають не стільки від цього синдрому, скільки від інших проявів основного захворювання [32]. Крім того, при раку легені прохідність ВПВ зазвичай зберігається протягом тривалого часу, не дивлячись на інвазію [33].

Проте, тільки 10-20% хворих злюксіним СВПВ живуть більше 2 років [34]. Середня тривалість життя хворих на злюксіні новоутворення після настання СВПВ не перевищує 10 міс. [35].

1.2 Клініка та діагностика СВПВ

Клінічна картина СВПВ, описана W.Hunter в 1757 році, настільки типова, що, на думку багатьох, для його діагностики в більшості випадків досить об'єктивного дослідження [36]. Слід, однак, мати на увазі, що у багатьох пацієнтів, розвинули колатеральний венозний відтік, картина СВПВ може бути стертою; в ряді випадків хворі навіть не пред'являють жодної характерної скарги[34,31].

Діагностичні заходи спрямовані не стільки на виявлення СВПВ, скільки

на його підтвердження, кількісну оцінку і, що важливо для планування лікування[37], точне визначення рівня і ступеня поширеності оклюзії венозної системи.

Флебографія, колишня ще недавно - до кінця 80-х років - "золотим стандартом" в діагностиці уражень системи ВПВ, в даний час виявляє, мабуть, більшою мірою історичний інтерес[104].

Зайве говорити про ту революцію, яку справило в хірургічній діагностиці взагалі, і в діагностиці уражень системи ВПВ зокрема, поява сучасних засобів променевої діагностики - перш за все магнітно-резонансної томографії, що являє собою не інвазивну ангіографію[37,36].

Для діагностики СВПВ може бути достатньо даних клініки і фізикального обстеження[39]. При відсутності морфологічного діагнозу необхідне проведення всіх можливих досліджень для верифікації патологічного процесу: цитологічне дослідження мокротиння, бронхоскопія з біопсією і цитологічним дослідженням змивів з бронхів[44]. Медіастіноскопії з біопсією, біопсія лімфатичного вузла, стернальна пункція і т. д. При цьому рекомендується отримувати матеріал найбільш простим з можливих шляхів[40,39,41]. Установка діагнозу захворювання в подальшому допомагає вибрати адекватну лікувальну тактику для купірування ускладнення, при цьому додатковий час, який потрібен для установки діагнозу, не призводить до погіршення стану хворого або результатів подальшого лікування[41]. Рентгенографія грудної клітки в прямій і бічних проекціях і томографія показані всім хворим у випадках невідкладних станів або при підозрі на порушення прохідності верхньої порожнистої вени[42]. Рентгенологічне дослідження дозволяє виявити патологічний процес в середостінні, ступінь його поширення та визначити межі для подальшої променевої терапії[104,37].

При СВПВ доцільно проведення комп'ютерної томографії з контрастуванням, яка дозволяє уточнити контури пухлинного процесу, ступінь ураження[43].

1.3 Порушення церебрального кровотоку при синдромі верхньої порожнистої вени

Якісна діагностика, лікування та профілактика церебральних порушень при СВПВ являє собою одну з актуальних і важко вирішуваних проблем інтенсивної терапії та онкології [45].

На даний час неухильно знижується смертність в передових країнах Заходу, Японії і збільшується тривалість життя з високою якістю, в Україні - показники смертності від СВПВ при онкологічних захворюваннях - одні з найвищих в світі (247,2 на 100 тис. населення), зберігається тенденція до дедалі ранньої інвалідизації населення внаслідок ураження головного мозку [46,45].

Особливе місце за своєю значимістю серед ускладнень СВПВ займає хронічна цереброваскулярна патологія у вигляді дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ), що розвивається в результаті повільно прогресуючої недостатності кровопостачання мозку, найчастіше на тлі венозної гіпертензії та хронічної ішемії[44].

Поява перших ознак судинної патології, тяжкість перебігу та ускладнень в подальшому, зумовлюють найбільшу актуальність питань профілактики та ранньої діагностики початкових проявів недостатності церебрального кровообігу[49].

Прогресування ДЕ призводить до швидкого формування не тільки неврологічного дефіциту[50,53], а й інтелектуального зниження особистості. Зниження когнітивних функцій, аж до деменції, являє собою одну з актуальних і складних медико-соціальних проблем в більшості економічно розвинених країн світу[51].

Разом з тим, правильно проведене лікування на початкових етапах виникнення і розвитку ДЕ, регулярна підтримуюча терапія в подальшому дозволяє значно поліпшити якість життя таких хворих, гарантує їм тривале збереження працездатності, що вельми важливо для економічної складової

держави, яка несе великі економічні втрати при тривалій тимчасовій або постійній непрацездатності таких хворих[54].

1.4 Порушення розладів кардіо-гемодинаміки у онкологічних хворих з синдромом верхньої порожнистої вени.

На особливу увагу в цьому зв'язку заслуговує комплекс патологічних впливів, які відчуває міокард і вся серцево-судинна система в цілому на тлі розвитку СВПВ[80].

Відомо, що в залежності від характеру, ступеню поширення ракового процесу з'являються і наростають явища ракової інтоксикації, диспротеїнемії, порушення електролітного балансу, анемії, зміни в системі згортання крові, системі мікро циркуляції, що призводять нерідко до вторинних змін міокарда та системи кровообігу в цілому[81]. Зміни при СВПВ, можуть проявлятися дифузними гіпоксичними, метаболічними, електролітними зрушеннями в міокарді аж до розвитку глибокої дистрофії, і, як наслідок, - зниженням його скоротливої здатності і появою (або збільшенням) ознак серцевої недостатності. Володіння повною і точною інформацією про кожного хворого в до операційному періоді збільшує шанс адекватного підбору превентивних заходів, профілактики післяопераційних ускладнень і покращує прогнозу при СВПВ[82].

Зменшення кардіологічних ускладнень у передопераційному періоді у даної категорії хворих, може потенційно зменшити захворюваність, смертність і тривалість госпіталізації, а також вартість лікування[121]. Зниження передопераційних кардіологічних ускладнень у пацієнтів з СВПВ засноване на трьох принципах[83,84]:

1. До операційна ідентифікація пацієнтів високого ризику.
2. Діагностика передопераційної ішемії міокарда для подальшого проведення невідкладних заходів.

3. Профілактичне використання анестезіологічних і антиішемічних заходів щодо зменшення поширеності та тяжкості передопераційної ішемії міокарда і поліпшення найближчих і віддалених результатів лікування[88].

Так само у даної категорії хворих, при СВПВ, відзначається нестійкий баланс між доставкою і споживанням кисню міокардом, що посилюється метаболічними порушеннями[87]. Відповідно, основними завданнями анестезіолога є забезпечення стабільної доставки кисню до кардіоміоцитів і профілактика підвищення споживання міокардом кисню. [52,61]

Основними факторами, що визначають постачання міокарда киснем, є інтенсивність коронарного кровотоку і вміст кисню в артеріальній крові. [62] Причинами при СВПВ, що приводять до зменшення забезпечення міокарда киснем, є гіпотензія, гіпоксемія, анемія, тахікардія, збільшення в'язкості крові, гіпотермія, неадекватна аналгезія, функціональні і анатомічні порушення прохідності судин. [63] Більшість цих причин може бути усунуто шляхом проведення передопераційної підготовки та адекватного ситуації анестезіологічного забезпечення при СВПВ. [65]

До завдань передопераційного обстеження хворих з СВПВ, входить визначення поточного стану функції серцево-судинної системи, ступінь компенсації розладів, оцінка функціональних резервів. [115] В останні десятиліття для об'єктивізації ризику кардіальних ускладнень при СВПВ, активно використовують різні прогностичні індекси: Goldman, Detsky, Lee, RCRI і інші[89]. Обсяг і тривалість планованого оперативного втручання також відіграють роль в підвищенні ризику кардіальних ускладнень. Інструментальне обстеження повинно включати навантажувальні проби, так як стандартне обстеження може не виявити функціональної дисфункції, особливо у літніх людей. [116,117]

1.5 Методи обстеження хворих з синдромом верхньої порожнистої вени:

Для визначення кардіо-гемодинамічних порушень і серцево-судинного ризику в передопераційному періоді широко використовують два типи

індексів, заснованих на клінічній оцінці стану пацієнтів. [120] Перший тип клінічних індексів (генеричні) визначають ризик на підставі підрахунку загальної кількості факторів ризику (індекси Lee, Goldman, Larsen і Gilbert) [90]. Другий тип індексів заснований на теоремі Байеса і визначає ризик в залежності від апіорної ймовірності (частота розвитку серцево-судинних ускладнень в даному лікувальному закладі при даному виді хірургічного лікування) і індивідуальних чинників ризику пацієнта (індекси Kumar і Detsky) [92].

Для об'єктивізації серцево-судинного ризику слід оцінити пацієнта з СВПВ, по одному з індексів, найбільш відповідного стану пацієнта і діагностичним можливостям на момент оцінки (наприклад, Detsky, Goldman [91,93].

Найбільше визнання в світовій практиці отримала шкала Lee et al, для скрінгової оцінки кардіального ризику в загально хірургічній практиці. [118] При необхідності уточнення ймовірності кардіальних ускладнень у хворих з групи ризику є обґрунтованим використовувати більш детальні індекси Goldman і Detsky. [120] Остання шкала особливо ефективна в кількісній, у відсотках, оцінці кардіального ризику. Суттєвим обмеженням індексів Lee, Goldman, Detsky і інших шкал є узагальненість прогнозу: вони дозволяють оцінити ймовірність кардіальних ускладнень, але не дозволяють передбачити їх вид і виявити можливі механізми. [121]

Однією з важливих складових з точки зору оцінки кардіо-гемодинаміки, є визначення функціональних резервів пацієнта. Ризик підвищується у пацієнтів, які при навантаженні не здатні досягти потужності чотирьох метаболічних еквівалентів (MET). 1 MET = споживання кисню в спокої у 40-річного чоловіка вагою 70 кг 3,5 мл/кг. Функціональні резерви клінічно можна визначити, використовуючи таблицю. [122,123]

Функціональні резерви можна оцінити як [125]

- прекрасні- більше 10 MET
- добрі- 7-10 MET

- **задовільні**- 4-7 MET
- **погані**- менше 4 MET

Пацієнти класифікуються як пацієнти високого ризику внаслідок віку або наявності кардіологічного захворювання. Пацієнти без клінічних проявів, які здатні пробігати щодня по 30 хвилин, можуть не потребувати подальшому обстеження. [124] Навпаки, малорухливим пацієнтам без кардіологічного захворювання в анамнезі, але з клінічними факторами, що підтверджують збільшення передопераційного ризику, може бути корисно більш інтенсивне до операційне обстеження. [127]

Після проведення навантажувальних тестів необхідно оцінити результати за критеріями високого ризику розвитку ускладнень. [68]

При виявленні критеріїв високого ризику значно підвищується ймовірність передопераційного ризику і розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи[122]. У зв'язку з цим рішення про проведення хірургічного втручання повинно прийматися індивідуально з урахуванням співвідношення потенційної користі та ризику оперативного лікування. [64] У цій ситуації необхідно розглянути питання про доцільність виконання коронарографії та реваскуляризації міокарда перед операцією[123,121]. У той же час, згідно з результатами ряду останніх досліджень, попередня реваскуляризація міокарда перед несердечних оперативним втручанням не знижує ризик несприятливих серцево-судинних подій, в зв'язку з чим її проведення рекомендується тільки тим пацієнтам, яким вона показана незалежно від передбачуваної операції. [78,79] При цьому, ризик передопераційних ускладнень реваскуляризації міокарда, розрахований за шкалою EuroSCORE, не повинен перевищувати ризик кардіальних ускладнень передбачуваного несердечних хірургічного втручання[93].

В ургентних ситуаціях при СВПВ у анестезіолога може не бути часу на повномасштабне до обстеження пацієнта, в таких випадках необхідно проводити максимально достатній моніторинг стану пацієнта і коригувати

лікування по клінічній ситуації. [77] У плановій же хірургії слід вжити ряд кроків по зменшенню ризику розвитку кардіальних ускладнень[94].

Експерти вказують на необхідність визначення причини серцевої недостатності, що є вирішальним при постановці діагнозу і виборі оптимальної терапії при СВПВ[95]. Як правило, ураження міокарда - провідна причина порушення систолічної та / або діастолічної функції шлуночків[94]. Патологія клапанного апарату, перикарда, порушення провідності і ритму серця, АГ та інші причини також сприяють розвитку СН при СВПВ[96].

Одним із шляхів до вирішення багатьох аспектів СН при СВПВ, зокрема артеріальної гіпертензії (АГ), є створення ефективної системи активного виявлення на ранніх стадіях розвитку СВПВ, так як найкращим способом зменшення захворюваності та смертності від СН є їх первинна профілактика.[99] Найважливіша роль в дослідженнях по ранній діагностиці СН і як ускладнень АГ, приділяється вивченню стану ендотеліальної функції судин, що грає важливу роль в регулюванні судинного тону, проникності судин, в процесах коагуляції, тромбогенеза, регенерації, запалення та стан артеріальної жорсткості[97]. Порушення функції ендотелію є першим кроком в процесі атерогенезу, зазвичай передуює появі змін в судинній стінці. Ендотеліальний дисбаланс ініціює ремоделювання судин, призводить до збільшення жорсткості судинної стінки і погіршує її демпфуючі властивості, що знаходить своє відображення в збільшенні швидкості поширення пульсової хвилі (СРПВ). [98] Для оцінки ендотеліальної функції і СРПВ використовуються неінвазивні ультразвукові та реографічні методи, а так само інвазивні коронарні тести. [72] У комплексі з добовим моніторингом артеріального тиску (ДМАТ), вивчення функціонального стану судин для виділення груп ризику розвитку і цілеспрямованої її профілактики. що знаходить своє відображення в збільшенні швидкості поширення пульсової хвилі (СРПВ). [74]

1.6 Інтенсивна терапія при нейро-кардіо-гемодинамічних порушеннях у хворих синдромі верхньої порожнистої вени.

Оптимальне лікування залежить від причин, що викликали СВПВ, і швидкості розвитку симптомів прогресії. Майже в половині випадків СВПВ розвивається до постановки діагнозу[117]. Променева терапія великими фракціями є високоефективним методом лікування СВПВ, особливо при недрібноклітинному раку легені. Ефективність її досягає 70-90% [116]. Опромінення грудної клітки повинно починатися якомога раніше. Проведення невідкладної променевої терапії потрібно при дихальній недостатності (у тому числі стрідорному диханні) або при наявності симптомів з боку центральної нервової системи [122]. Хіміотерапевтичне лікування в якості першої лінії краще проводити при наявності пухлин, високочутливих до цитостатиків (лімфопроліферативні захворювання, мієлома, герміногенні пухлини, рак молочної і передміхурової залоз) [117]. Комбінована терапія (хіміотерапія і променева терапія) показана при дрібноклітинному раку легені, лімфопроліферативних захворюваннях. Однак одночасне проведення хіміотерапії і променевої терапії часто пов'язано зі збільшенням числа ускладнень (дисфагія, нейтропенія) [118], тому краще поетапна комбінована терапія (спочатку лікування цитостатиками, а потім опромінення або навпаки).

Дослідження останніх років, в тому числі ряд мета-аналізів, показали, що найбільш ефективними препаратами, що дозволяють поліпшити післяопераційні результати, є адреноблокатори і статини[99].

Ефективність дози визначається підтриманням ЧСС в спокої на рівні 50-60 ударів в хвилину; при навантаженні очікуване збільшення ЧСС - на 10-20%[130].

За даними мета-аналізу 12 ретроспективних і 3 проєктивних досліджень було доведено, що статини знижують смертність при проведенні несердечних втручань на 29% і судинних - на 59%[112], причому це, в першу чергу, стосується операцій високого ризику. Терапію статинами (якщо вона

не була призначена раніше) необхідно починати в терміни від 30 до 7 діб до операції і продовжувати в післяопераційному періоді [113], [111].

Необхідно відмовитися від прийому інгібіторів АПФ протягом 24 годин перед операцією з істотним волемічним розладом або крововтратою (рекомендації клас Па, рівень С) [103].

Рекомендується використовувати у пацієнтів високого кардіального ризику, що мають протипоказання до застосування - блокаторів або спільно з Блокаторами при неможливості титрування їх дози [105]. Доведено, що препарат знижує ризик ішемії та передопераційного інфаркту міокарда.

При проведенні первинної профілактики ацетилсаліцилова кислота, а також інші антиагреганти (клопідогрель, тікагрелор) повинні бути скасовані за 5-7 днів до оперативного несердечних втручання, так як їх застосування пов'язане з підвищеним ризиком кровотеч [103]. У той же час при проведенні вторинної профілактики у хворих з СВПВ прийом антиагрегантів слід продовжити до початку оперативного втручання за винятком оперативних втручань в замкнених просторах (інтракраніальні, всередині спинномозкового каналу, на задньому сегменті ока та ін.) [104]. Коли також потребують відміни препаратів за 5 -7 днів до втручання. Прийом ацетилсаліцилової кислоти рекомендується відновити через 24 години.

Інфузія нітратів показана в разі виявленої ішемії міокарда при СВПВ, в інтраопераційному моніторингу ЕКГ [107].

Недігідропірідінові антагоністи кальцію можуть бути використані при наявності протипоказань до застосування - блокаторів (клас I, C).

У сучасному світі анестезіології все частіше доводиться зустрічатися з пацієнтами, що перенесли через шкірні коронарні втручання (ЧКВ). Згідно з літературними даними, протягом першого року після ЧКВ близько 5% пацієнтів оперуються за показаннями, не пов'язаним із захворюваннями серця [107].

Необхідно відзначити, що, з одного боку, саме по собі хірургічне втручання підвищує ризик розвитку тромбозу стента і інфаркту міокарда, так

як неминуче пов'язане з передопераційним стресом, активацією симпатoadреналової системи і гіперкоагуляції у відповідь на пошкодження тканин. Однак найважливішою причиною тромбозу стента є передчасне припинення подвійний антитромбоцитарної терапії[108].

Пацієнти, які перенесли операцію коронарного шунтування (КШ) в терміни менше 6 тижнів тому, відносяться до групи високого ризику. Планові хірургічні втручання повинні бути відкладені.[109] Якщо з моменту виконання КШ пройшло від 6 тижнів до 3 місяців, пацієнти відносяться до групи середнього ризику і тактика їх ведення не відрізняється від тактики ведення хворих з ІБС.[112] Якщо після операції КШ пройшло більше 3 місяців, але менше 6 років і у пацієнта немає клінічних проявів стенокардії і необхідності прийому антиангінальних препаратів, то передопераційний ризик розвитку кардіальних ускладнень при виконанні несердечних хірургічних втручань не відрізняється від ризику ускладнень у хворих без ІХС [114].

1.7 Ускладнення синдрому верхньої порожнистої вени та їх профілактика

Захворювання серцево-судинної системи у хворих з СВПВ, в ремісії найбільш важливі в передчасної смерті цих пацієнтів [132]. З досвіду Стенфордського університету [129, 131] саме вони в 16% випадків складають причини летальних випадків серед всіх померлих хворих. З різних досліджень після 1991 року в Європі і США з 12829 хворих СВПВ, які лікувалися за останні півстоліття, абсолютний ризик загибелі від серцево-судинних ускладнень коливається від 5,4 до 28 на 10тис. хворих на рік. Відзначено значення променевої терапії на область серця і хіміотерапії. З променевим лікуванням пов'язують порушення діяльності міокарда, прискорення атеросклерозу, захворювання коронарних артерій, недостатність клапанного апарату, перикардити, електричну нестабільність міокарда. Кардіоміопатія тісно пов'язана з сумарною дозою хіміопрепаратів[133].

Більшість раних досліджень з об'єктивних причин пов'язані з променевою терапією. Вказують на гострі і хронічні міокардити, перикардити, кардіосклероз, пошкодження клапанів. Їх виникнення пов'язане з сумарною дозою і за раними даними Стенфорда при мантієвидному опроміненні хворих перикардити не спостерігалось до дози 3600 рад, їх було 8% при 4400-4800 рад і 43% при дозі понад 5000 рад [133,134].

Перші спостереження про випадки раптової серцевої смерті та інфарктів міокарда у хворих з СВПВ, які отримували опромінення середостіння, відносяться до 1970-х років [135]. Коронарні серйозні події про виходили у хворих після дози 42-45 Гр на середостіння і серце через 6-20 років після опромінення. За даними з Швейцарії серед хворих, які лікувалися в Цюріху, ризик гострого інфаркту міокарда або раптової серцевої смерті був вище у хворих СВПВ в ремісії після комбінованого лікування, ніж після тільки променевої терапії [136]. Ці ускладнення можуть бути навіть при неуражених коронарних артеріях [137]. При наявності факторів ризику розвитку кардіотоксичності - похилий вік, супутня серцево-судинна патологія - доза Кардіоксан може бути підвищена до 2000 мг/м². При профілактиці променивих кардіологічних ускладнень мають велике значення правильний просторовий розподіл дози, тривимірне планування, зниження разової дози на серце шляхом мультифракціонування [120,138]. - до 1000 мг / м² за 30 хв. до введення останніх. При наявності факторів ризику розвитку кардіотоксичності - похилий вік, супутня серцево-судинна патологія - доза Кардіоксан може бути підвищена до 2000 мг / м².

За даними голландських дослідників [141] на підставі вивчення 2689 хворих, які лікувалися в період 1965-1995 років, з молодих хворих (до 41 року на момент постановки діагнозу ЛГ) прожили 5 років і більше (1474 хворих, медіана спостереження 18 років) тільки променево, тільки хіміотерапію або комбіноване лікування раніше отримували приблизно рівні частки хворих. Виявлено 3-5-кратне збільшення ризику інфарктів міокарда, ішемічної хвороби серця і поразки клапанного апарату серця, прямо

пов'язане з опроміненням середостіння, особливо у хворих, які лікувалися в молоді роки, а також збільшення ризику цих захворювань в групі хворих, які отримували антрациклініндукованої містять режими хіміотерапії[139].

Віддалена легенева токсичність у вигляді розвитку пізніх пульмоніти характерна після застосування блеомицина, кармустина, митомицина. Після пульмоніти, що є першою фазою ураження легень, виникає друга фаза у вигляді прогресуючого дифузного пневмофіброз і пневмосклерозу[142]. Комбіноване лікування в стандартних дозах як при поєднанні декількох хіміопрепаратів, так і при використанні хіміо променевої терапії підсилює ризик легеневої токсичності [142].

Одним із ускладнень в системі верхньої порожнистої вени є оклюзії магістралей системи верхньої порожнистої вени. Зустрічаються в клінічній практиці відносно рідко. Тим часом вони мають чітку симптоматику, істотно знижують працездатність хворих, а в ряді випадків становлять загрозу їх життя[143].

У людини в зв'язку з впливом фактору гравітації на відтік крові з системи верхньої порожнистої вени тромбози в цьому судинному регіоні виникають нечасто[144]. Як правило, вони бувають вторинними і ускладнюють перебіг різних захворювань або лікувальних маніпуляцій, які призводять до пошкодження венозної стінки і / або порушення кровотоку[145].

Ятрогенні тромбози після пункції або катетеризації вен пов'язані як з механічною травмою судинної стінки, так і з хімічним або бактеріальним її пошкодженням. На місці десквамації ендотелію створюються умови, що сприяють тромбоутворенню[145,146]. Відомо, що чим менше діаметр вени і триваліша вплив травмуючого агента на інтиму, тим частіше виникає венозний тромбоз. Цими причинами обумовлений відмова від тривалої катетеризації підшкірних вен верхніх кінцівок, яка завжди супроводжується тромбозом[148]. Необхідність внутрішньовенної інфузії лікарських засобів протягом декількох днів або тижнів змушує вдаватися до введення катетера

через підключичні або внутрішні яремні вени. Використання катетерів зі спеціальним покриттям (силіконовим або іншим) дозволяє зменшити частоту тромботичних ускладнень, але повністю їх не усуває[147]. Найчастіше "катетерного" тромбоз виникає при парентеральному харчуванні, хіміотерапії, інвазивному моніторингу показників центральної гемодинаміки, гемодіалізі, електрокардіостимуляції, що проводиться за допомогою венозного зонда-електрода[149].

Спостерігаючи розвиток тромботичних ускладнень після через шкірної катетеризації підключичних або яремних вен, не всі лікарі віддають собі звіт в тому, що проксимальна частина інфузійних магістралей розташовується зазвичай в системі верхньої порожнистої вени або навіть в правому передсерді[150].

Найбільш частою причиною порушення прохідності вен середостіння є внутрігрудні неопластичні процеси. Саме злоякісні новоутворення (як первинні, так і метастатичні) обумовлюють розвиток синдрому верхньої порожнистої вени[151]. Приблизно в половині випадків його причиною стає центральний рак правої легені, що пояснюється безпосередньою близькістю порожнистої вени і правого бронха, а також запізнілою діагностикою цього новоутворення[151,152]. На другому місці стоять пухлини середостіння і метастатичні ураження лімфатичних вузлів.

Тромбоз підключичної вени може ускладнити перебіг периферичного раку легенів (рак Пенкоста). Бластоматозного процес при цьому поширюється на парієтальних плевру і судинний пучок[153].

Особливо слід сказати про природу вираженого набряку однієї з верхніх кінцівок, що розвивається після радикальної мастектомії з приводу раку молочної залози. Дослідження показали, що поряд з лімфостазом набряк руки майже у 70% таких хворих залежить від тромбозу цих венозних магістралей[154].

Первинний тромбоз в системі верхньої порожнистої вени виникає майже завжди в підключичних венах. Це тромботичне ураження відоме як хвороба

Педжета-Шреттера. Karpati E., Biro K., J. Paget i L [155]. Schrotter в кінці XIX століття вперше описали клінічні прояви захворювання і висловили припущення про травматичному пошкодженні підключичної вени як першопричину тромбозу [156]. На відміну від венозного кровотоку нижніх кінцівок відтік крові по магістралях в верхню порожнисту вену не зустрічав будь-яких перешкод (в тому числі і високого гідростатичного тиску). Єдиною анатомічної зоною, де можлива перешкода кровотоку, є підключична область. Навколишні підключичну вену кісткові і сухожильно-м'язові освіти, а також фіксація вени до I ребру створюють умови для постійної травматизації стінки судини і його здавлення під час рухів плечового поясу, обсяг яких унікально великий і не має аналогів в суглобах нижніх кінцівок[157]. Ступінь впливу на вену оточуючих структур багато в чому залежить від величини каналу, в якому покладена підключичної вена. Він значно вужчий у гіпертоніків[158].

Особливостями формування тромбозу в цьому судинному регіоні пояснюються його специфічні риси. [161] Він вкрай рідко стає джерелом ТІЛА. Якщо емболія в цих випадках і виникає, то вона ніколи не буває масивною[158].

Однією з причин тромбозу венозних магістралей верхніх кінцівок може служити їх позиційне здавлення. [159].

Компресія підключичної вени можлива в результаті травми (перелом I ребра або ключиці з утворенням великої кісткової мозолі або помилкового суглоба). Тромбоз, обумовлений травмою або онкологічним процесом, т. д. Видимими причинами, прийнято називати синдромом Педжета-Шреттера[160].

1.8 Прогноз при синдромі верхньої порожнистої вени.

Віддалені результати лікування синдрому верхньої порожнистої вени залежать, перш за все, від основного захворювання і можливостей його радикального лікування. Усунення причин призводить до згасання проявів қава-синдрому. Гострий перебіг синдрому верхньої порожнистої вени може

викликати швидку загибель хворого. При синдромі верхньої порожнистої вени, обумовленому запущеним онкологічним процесом, прогноз несприятливий[119].

При адекватному і своєчасному лікуванні симптоми зникають протягом місяця. Проте, навіть з лікуванням 78% хворих помирають протягом двох з половиною років[5]. Це пов'язано з тим, що основні причини синдрому верхньої порожнистої вени - злоякісні новоутворення (90% випадків), які і є причиною смерті[126,127].

З огляду на вищевказані дані, поширеність, частоту, і ускладнення пов'язані з СВПВ виникла необхідність в подальшому вивченні та розробці найважливіших питань даної проблеми.

РОЗДІЛ 2
ДІАГНОСТИКА ПОРУШЕНЬ КАРДІО-ГЕМОДИНАМІКИ ТА
ШЕМІЧНИХ ПОШКОДЖЕНЬ
МОЗКУ ПРИ СИНДРОМІ ВЕРХНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ

2.1 Порухення кардіо-гемодинаміки

Кардіогемодинаміка є основою, через яку реалізуються велика кількість органних недостатностей. У зв'язку з цим в першу чергу представимо динаміку показників, що характеризують серцево-судинну систему в ранньому післяопераційному періоді на тлі інтенсивної терапії. Показники артеріального тиску за період спостереження були в середньому в межах норми (табл.2.1).

Таблиця 2.1

Динаміка показників кровообігу у основній групі та підгрупах з операціями на ОГК та середостінні на етапах дослідження, ($n_{\text{контр}} = 25$, $n_{\text{огк}} = 10$, $n_{\text{серед}} = 8$)

Показники кровообігу	групи	До опер	операція	1 доба	3 доба	5 доба
АТ сист	контроль	135±4,3	120±3,7	115±3,9	120±3,6	130±3,8
	ОГК	140±4,2	100±4,2	105±3,6	110±3,9	120±4,0
	середостіння	128±3,1	93±3,2	100±3,3	95±3,7	110±3,8
АТ діаст	контроль	80±3,1	75±3,4	70±3,5	80±4,1	76±4,2
	ОГК	90±3,2	70±3,9	65±3,4	70±3,6	80±4,0
	середостіння	75±3,1	80±3,3	85±3,2	75±3,9	75±3,8
пульс	контроль	74±3,5	76±3,0	75±3,8	74±3,1	72±3,2
	ОГК	86±3,0	82±3,2	84±2,8	82±3,4	80±3,8
	середостіння	96±4,1	104±2,9	100±3,4	98±3,2	90±2,8
ЦВТ	контроль	30±2,2	40±2,1	45±2,3	35±2,4	30±2,1
	ОГК	160±2,3	110±2,5	110±2,6	100±2,4	105±2,3
	середостіння	155±2,1	150±2,2	125±2,1	125±2,3	130±2,0
Сатурація	контроль	99%±2,0	98%±2,1	99%±2,2	99%±2,0	99%±2,1

змішаної крові	ОГК	91%±2,2	93%±2,8	93%±2,1	94%±2,0	94%±2,3
	середостіння	95%±2,5	94%±2,2	94%±2,1	95%±2,3	96%±2,2

Продовження табл. 2.1

ФВ	контроль	74%±3,2	75%±3,6	74%±2,9	72%±3,1	72%±3,6
	ОГК	56%±2,4	58%±2,9	54%±3,2	54%±3,8	55%±2,9
	середостіння	50±3,5	54±2,6	55±2,9	56±3,0	59±3,2
ХОС	контроль	4,8±2,1	4,6±2,6	4,7±2,3	4,7±2,0	4,8±2,2
	ОГК	3,3±2,0	3,2±2,6	3,3±2,2	3,4±2,3	3,3±2,0
	середостіння	2,9±2,4	3,3±2,2	3,4±2,1	3,4±2,2	3,5±2,3

Примітка: * - $p < 0,05$ в порівнянні з контролем; ** - $p < 0,05$ в порівнянні з першими сутками.

Стабільність гемодинаміки досягали інфузійно-трансфузійною терапією, застосуванням судинно активних і кардіотонічних препаратів. У всіх пацієнтів була помірна тахікардія, більш виражена в 1 добу після операції.

Артеріальний тиск систолічний у контрольній групі до операції становив $135 \pm 4,3$; на першу добу після операції $115 \pm 3,9$; на п'яту добу після операції $130 \pm 3,8$. У хворих з операціями на ОГК до операції $140 \pm 4,2$; на першу добу після операції $105 \pm 3,6$; на п'яту добу після операції $120 \pm 4,0$. З операціями на середостінні до операції становив $128 \pm 3,1$; на першу добу після операції $100 \pm 3,3$; на п'яту добу після операції $110 \pm 3,8$.

Артеріальний тиск діастолічний у контрольній групі становив до операції $80 \pm 3,1$; на першу добу після операції $70 \pm 3,5$; на п'яту добу після операції $76 \pm 4,2$. У хворих з операціями на ОГК до операції $90 \pm 3,2$; на першу добу після операції $65 \pm 3,4$; на п'яту добу після операції $80 \pm 4,0$. З операціями на середостінні до операції становив $75 \pm 3,1$; на першу добу після операції $85 \pm 3,2$; на п'яту добу після операції $75 \pm 3,8$.

Центральний венозний тиск змінювався наступним чином: в контрольній групі становив до операції $30 \pm 2,2$; на першу добу після операції $45 \pm 2,3$; на п'яту добу після операції $30 \pm 2,1$. У хворих з операціями на ОГК до операції

50±2,3; на першу добу після операції 30±2,6; на п'яту добу після операції 35±2,3. З операціями на середостінні до операції становив 60±2,1; на першу добу після операції 25±2,1; на п'яту добу після операції 30±2,0.

Насичення крові киснем у контрольній групі як до операції, так і у післяопераційному періоді практично не змінювався, у групі з операціями на ОГК у до операційному періоді становила 96%±2,2; на першу добу після операції 93%±2,1; на п'яту добу після операції 95%±2,3. З операціями на середостінні до операції становив 98%±2,5; на першу добу після операції 98%±2,1; на п'яту добу після операції 98%±2,2.

Фракція викиду у контрольній групі залишалася також без змін, у хворих з операціями на ОГК до операції становила 66%±2,4; на першу добу після операції 64%±3,2; на п'яту добу після операції 65%±2,9. З операціями на середостінні до операції становив 59±3,5; на першу добу після операції 49±2,9; на п'яту добу після операції 49±3,2.

Хвилинний об'єм серця у контрольній групі на всіх етапах лікування без змін, у хворих з ОГК становив до операції 4,5±2,0; на першу добу після операції 4,2±2,2; на п'яту добу після операції 4,3±2,0. З операціями на середостінні до операції сягав 3,9±2,4; на першу добу після операції 4,4±2,1; на п'яту добу після операції 4,6±2,3.

Більш суттєві зміни виявили серед показників центральної гемодинаміки (табл.3.2).

Таблиця 2.2

Динаміка показників кровообігу у контрольній групі з раком молочної залози на етапах дослідження, ($n_{\text{контр}}=22$, $n_{\text{верхній}}=9$, $n_{\text{середній}}=7$)

Показники кровообігу	Групи	До операції	Операція	1 доба	3 доба	5 доба
1	2	3	4	5	6	7
АД сист.	Контроль	130±4,2	120±3,7	120±3,8	120±3,7	130±3,8
	Без попередньої підготовки	140±3,9	130±4,1	135±3,8	110±3,9	120±4,1
	З попередньою	135±3,1	115±3,2	120±3,3	119±3,7	120±3,8

	оперативною підготовкою					
АД диаст.	Контроль	80±3,0	85±3,8	75±3,7	74±4,0	74±4,1
	Без попередньої підготовки	80±3,2	70±3,9	78±3,4	82±3,6	80±4,3
	3 попередньою оперативною підготовкою	75±3,1	70±3,3	60±3,2	75±3,9	70±3,7
Пульс	контроль	72±3,7	70±2,8	72±3,2	74±2,8	68±3,3
	Без попередньої підготовки	82±3,8	88±3,1	86±3,0	78±3,1	80±2,9
	3 попередньою оперативною підготовкою	84±4,1	82±2,9	80±3,4	74±3,2	70±2,8
ЦВТ	Контроль	30±2,2	40±2,7	45±2,3	30±2,4	30±2,1
	Без попередньої підготовки	140±2,2	150±2,5	135±2,2	130±2,1	120±2,3
	3 попередньою оперативною підготовкою	155±2,1	90±2,8	80±2,4	60±2,3	55±2,2
Сатурація змішаної крові	Контроль	99%±2,0	98%±2,1	99%±2,1	99%±2,3	99%±2,1
	Без попередньої підготовки	95%±2,4	94%±2,3	95%±2,1	96%±2,1	96%±2,5
	3 попередньою оперативною підготовкою	95%±2,5	97%±2,2	98%±2,4	98%±2,2	98%±2,1
ФВ	Контроль	74%±3,2	75%±3,6	74%±3,2	72%±3,1	73%±3,6
	Без попередньої підготовки	52%±2,4	53%±2,9	54%±3,2	54%±3,8	54%±2,5
	3 попередньою оперативною підготовкою	54±2,9	58±2,7	60±2,4	60±3,1	61±3,2
ХОС	Контроль	4,8±0,3	4,6±0,6	4,7±0,5	4,7±0,3	4,8±0,2
	Без попередньої підготовки	3,5±0,6	3,6±0,4	3,7±0,3	3,7±0,5	3,8±0,6
	3 попередньою оперативною підготовкою	3,8±0,3	4,0±0,4	4,3±0,2	4,5±0,2	4,6±0,3

Примітка: * - $p < 0,05$ в порівнянні з контролем; ** - $p < 0,05$ в порівнянні з першими сутками.

Артеріальний тиск систолічний у контрольній групі на етапі дослідження до операції становив $130 \pm 4,2$; на першу добу після операції $120 \pm 3,8$; на п'яту добу після операції $130 \pm 3,8$. У хворих без попередньої підготовки до операції становив $140 \pm 3,9$; на першу добу після операції $135 \pm 3,8$; на п'яту добу після операції $120 \pm 4,19$. З попередньою підготовкою до операції становив $125 \pm 3,1$; на першу добу після операції $120 \pm 3,3$; на п'яту добу після операції $130 \pm 3,8$.

Артеріальний тиск діастолічний у контрольній групі становив до операції становив $80 \pm 3,0$; на першу добу після операції $75 \pm 3,7$; на п'яту добу після операції $74 \pm 4,1$. У хворих без попередньої підготовки до операції становив $80 \pm 3,2$; на першу добу після операції $78 \pm 3,4$; на п'яту добу після операції $80 \pm 4,3$. З попередньою підготовкою до операції становив $75 \pm 3,1$; на першу добу після операції $60 \pm 3,2$; на п'яту добу після операції $70 \pm 3,7$.

Центральний венозний тиск змінювався наступним чином: в контрольній групі становив до операції становив $30 \pm 2,2$; на першу добу після операції $45 \pm 2,3$; на п'яту добу після операції $30 \pm 2,1$. У хворих без попередньої підготовки до операції становив $40 \pm 2,2$; на першу добу після операції $45 \pm 2,2$; на п'яту добу після операції $40 \pm 2,3$. З попередньою підготовкою до операції становив $55 \pm 2,1$; на першу добу після операції $35 \pm 2,4$; на п'яту добу після операції $30 \pm 2,2$.

Насичення крові киснем у контрольній групі як до операції, так і у післяопераційному періоді практично не змінювався, у хворих без попередньої підготовки до операції становив $96\% \pm 2,4$; на першу добу після операції $97\% \pm 2,1$; на п'яту добу після операції $97\% \pm 2,5$. З попередньою підготовкою до операції становив $98\% \pm 2,5$; на першу добу після операції $98\% \pm 2,4$; на п'яту добу після операції $98\% \pm 2,1$.

Фракція викиду у контрольній групі залишалася також без змін, у хворих без попередньої підготовки до операції становив $68\% \pm 2,4$; на першу

добу після операції $71\% \pm 3,2$; на п'яту добу після операції $70\% \pm 2,5$. З попередньою підготовкою до операції становив $70\% \pm 2,9$; на першу добу після операції $69\% \pm 2,4$; на п'яту добу після операції $71\% \pm 3,2$.

Хвилинний об'єм серця у контрольній групі на всіх етапах лікування без змін, у хворих без попередньої підготовки до операції становив $68\% \pm 2,4$; на першу добу після операції $71\% \pm 3,2$; на п'яту добу після операції $70\% \pm 2,5$. З попередньою підготовкою до операції становив $70\% \pm 2,9$; на першу добу після операції $69\% \pm 2,4$; на п'яту добу після операції $71\% \pm 3,2$.

Як видно з таблиць 3.1 та 3.2. найбільш значимі коливання гемодинаміки відбувались в групах де операції проводились на органах середостіння та органах грудної клітини, середні цифри АД систолічного $86 \pm 2,5$ мм.рт.ст при $p \leq 0,05$. Це пояснюється великими рефлексогенними зонами в яких відбувалось оперативне втручання. Група у яких оперативне втручання відбувалось на молочних залозах достовірно не відрізнялися та АД систолічне становило $132 \pm 3,7$ мм.рт.ст.

Центральний венозний тиск зростав у хворих з оперативним втручанням на органах середостіння та становив $95 \pm 3,7$ мм.вод.ст. при $p \leq 0,05$, що пояснюється недостатністю правих відділів серця за рахунок зміни кровообігу та в результаті декомпресії в системі верхньої порожнистої вени в післяопераційному періоді.

У хворих, в яких оперативні втручання проводились на молочних залозах центральний венозний тиск становив $19 \pm 2,4$ мм.вод.ст $p \leq 0,05$, що пояснюється незначною гіповолемією в ранньому післяопераційному періоді.

Порушення кардіогемодинаміки були виявлені у середньому в 65% хворих впродовж усього періоду спостереження. Динаміка частоти ССН представлена на (мал. 5)

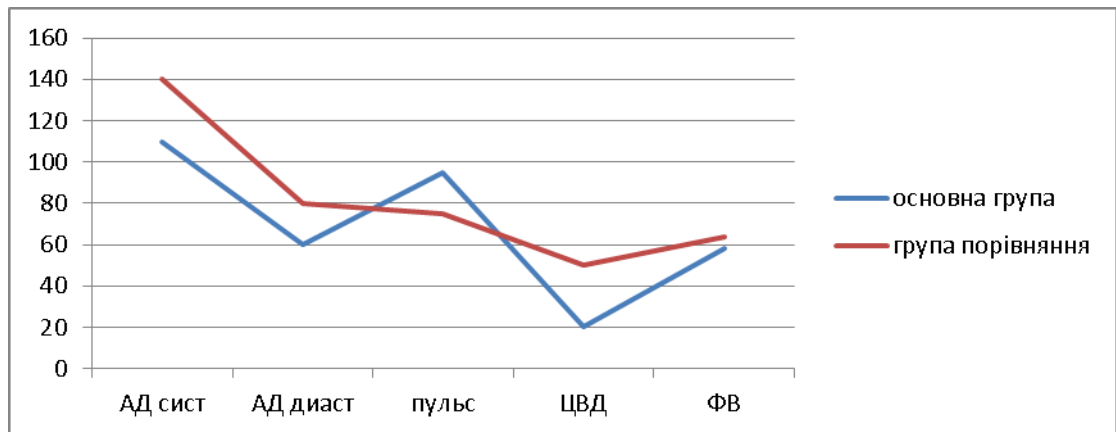
Таким чином порушення кардіогемодинаміки у ранньому післяопераційному періоді протікає хвилеподібно з періодами підйому і пригнічення кровообігу. На 5-7 добу після операції відзначили пригнічення кровообігу в порівнянні з контрольною групою з достовірним зниженням СІ

до 2,6-2,7 л / хв / м². Гіподинамічний тип кровообігу спостерігався у найбільш важких пацієнтів, що треба враховувати при ІТ. У лікуванні хворих після мультиорганної операцій слід прагнути переведення гіподинамічного типу кровообігу в нормо - або гіпердинамічних, для поліпшення перфузії тканин головного мозку на тлі тривалої гіперперфузії, за рахунок СВПВ.

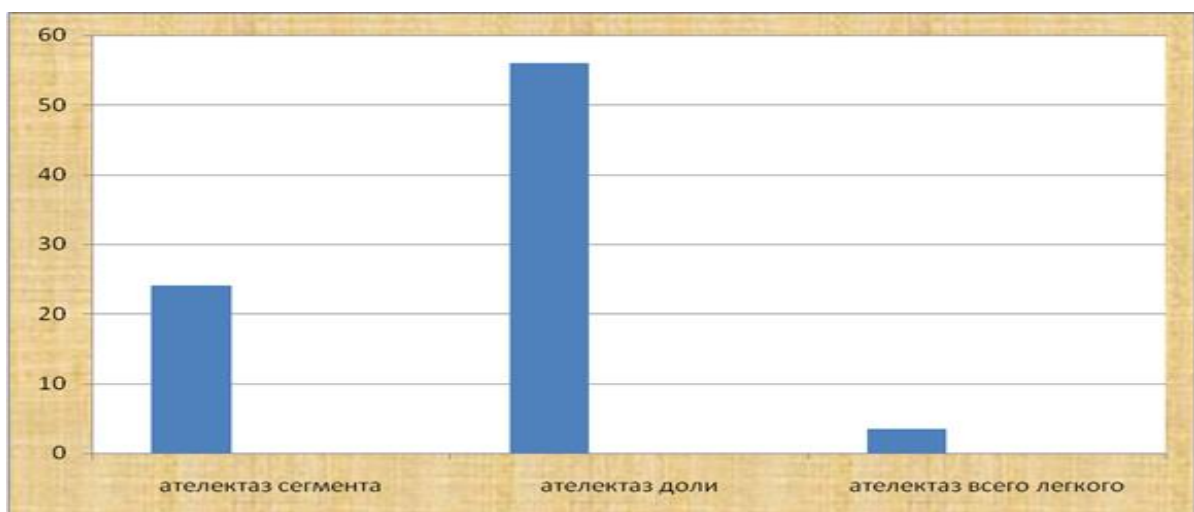
Залежно від обсягу ателектазу онкологічні хворі з раком легені були розподілені наступним чином. (Мал. 2.1)

Малюнок 2.1

Частота порушень кардіогемодинаміки у хворих на етапах дослідження



Малюнок 2.2



Виходячи з малюнка 2.2, при раку легені з СВПВ у більшості випадків відмічався ателектаз легені, що склало 58%, всіх оперованих пацієнтів.

Ступінь дихальної недостатності тісно кореліровала з об'ємом ураженої ділянки легені. ДН 1 ст була виявлена у 60% хворих, ДН 2 ст виявлена у 23% хворих, у 17% хворих ДН виявлено не було. Пацієнти з ДН 3 і 4 ст в дослідження не входили.

За обсягом оперативного втручання всі пацієнти були розподілені наступним чином. (мал. 2.3)

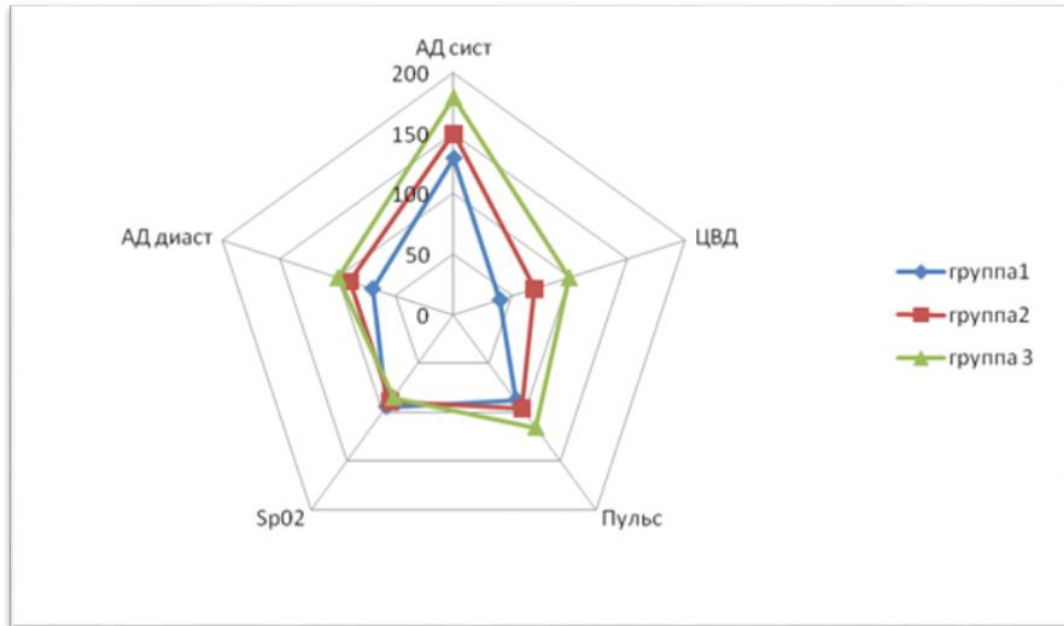
Малюнок 2.3



За отриманими даними превалювали пацієнти у яких була виконана лобектомія, що склало 57%.

Всім пацієнтам у яких проводилася лобектомія, білобектомія і пульмонектомія, в обов'язковому порядку проводилася проба Маттея. А також всі пацієнти були розподілені за ступенем насичення крові киснем і гемодинамічним порушень. (мал.2.4)

Малюнок 2.4



Як видно з мал.2.4, пацієнти з наростаючими показниками АТ систолічного, діастолічного і ЦВД тісно корелірували з низхідним рівнем сатурації крові. За кількістю превалювали пацієнти 2 групи 57%, у яких АТ сист 150 мм рт.ст. АТ диаст 90 мм.вод.ст., ЦВД - 80, SpO2 89%.

Використовуючи пробу Мате під час операційного етапу лікування, у хворих яким виконувалася лобектомія, з наявним ателектазом легені, було відзначено в 89% випадках підвищення SpO2 на $9 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$)., Зниження ЦВД на $15 \pm 2,1$ см.вод. ст ($p < 0,05$), АТ сист відзначено зниження з $153 \pm 8,4$ до $132 \pm 8,7$ ($p < 0,05$) мм рт.ст. АТ диаст знизилося з $100 \pm 9,8$ до $70 \pm 7,2$ мм рт.ст. ($P < 0,05$). Зміни пульсу відповідало зміни тиску з $112 \pm 5,3$ до $87 \pm 3,2$ уд в хв. ($P < 0,05$).

У хворих яким виконувалася білобектомія і пульмонектомія в 92% випадків відмічено підвищення SpO2 на $11 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$)., Зниження ЦВД на $8 \pm 1,2$ см.вод.ст ($p < 0,05$), АТ сист відзначено зниження з $175 \pm 9,6$ до $140 \pm 7,2$ ($p < 0,05$) мм рт.ст. АТ диаст знизилося з $110 \pm 9,4$ до $85 \pm 7,2$ мм рт.ст. ($P < 0,05$). Зміни пульсу відповідало зміни тиску з $122 \pm 5,2$ до $76 \pm 3,1$ уд в хв. ($P < 0,05$).

2.2. Ішемічні ушкодження головного мозку в динаміці спостережень.

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. 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'єру. При цьому до системного кровообігу потрапляють нейрон-специфічні білки.

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.

До операції хворі були обстежені клініко-інструментальними методами, клінічних проявів ішемічного ушкодження головного мозку не виявлено. За даними КТ вогнищ інфаркту головного мозку немає. Оскільки хворі мали СВПВ, що призводить до розвитку пошкоджень кровообігу мозку, кожному до операції було проведено біохімічне дослідження сироватки крові з визначенням рівня НСЕ і при значенні його в межах 19,0–43,0 мкг/л проводили аналіз маркерів гліколізу в еритроцитах – гліцерин-3-фосфатдегідрогенази та гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази. При значенні гліцерин-3-фосфатдегід-рогенази 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 схемою: цераксон 0,5–1,0 г двічі на добу

внутрішньовенно протягом 7 днів; кардіомагніл табл. – 75–150 мг/добу під контролем коагулограми; фраксипарин 0,3 мг підшкірно раз на добу; цитиколін 1000 мг/сутки в/в; магнію сульфат 25 % розчин 30 мл/добу.

Хворим без хронічної ішемії головного мозку призначали курс інтенсивної терапії за схемою: фраксипарин 0,3 мг підшкірно 1 раз на добу; корвітин 0,5 г + 50,0 мл фіз. розчину в/в краплинно; гліцин 20 мг / кг маси тіла (в середньому 1–2 г / добу) сублінгвально протягом 7 днів; пентоксифілін 400 мг 2 рази на добу.

Через 7 днів після терапії проведено дослідження біохімічних маркерів. Рівень НСЕ у хворих був підвищеним, що свідчило про наявність у хворих раку легені. Показники гліцерин-3-фосфатдегідрогенази та гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази увійшли у норму, що свідчило про відсутність ішемії головного мозку.

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. 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'єру. При цьому до системного кровообігу потрапляють нейрон-специфічні білки.

Згідно із сучасними даними, 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 легені, також має тенденцію до підвищення свого рівня. Високі концентрації НСЕ знайдені в тканинах карциноми підшлункової залози, карциноїдних пухлин, медулярної карциноми щитоподібної залози, нейробластоми і дрібноклітинних карцином. Таким чином, підвищення рівня НСЕ можна трактувати неоднозначно.

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.

В сукупності істотних ознак, достатньої для досягнення технічного результату, який полягає в можливості забезпечення ранньої діагностики хронічної ішемії мозку за допомогою визначення рівнів біохімічних маркерів НСЕ, гліцерин-3-фосфатдегідрогенази та ГАФД, значення яких є найбільш ранніми і в той же час достовірними ознаками гіпоксичних метаболічних змін у клітинах мозку.

Суть полягає в тому, 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.

Через 7 днів після терапії проведено дослідження біохімічних маркерів з отриманням результатів: НСЕ – підвищений до 26,5 мкг/л, а показники гліцерин-3-фосфатдегідрогенази (12,5 нмоль/хв.л), та гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (5,0 нмоль/хв.л.) знаходилися у нормі, що свідчило про відсутність ішемії головного мозку.

Згідно зі способом, що заявляється, пройшли лікування 25 хворих (2016–2017 рр.), результати наведено у таблиці 2.3.

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 еритроцитах (норма 5,16-5,27), нмоль/хв.л
15 (з хронічною ішемією головного мозку)	До лікування	19,0±2,2 мкг/л	14,1±1,3 нмоль/хв.л*	6,0±0,7 нмоль/хв.л*
	Після лікування	15,0±1,3 мкг/л		
10 (без пошкоджень головного мозку)	До лікування	15,5±0,4 мкг/л	13,9±1,1 нмоль/хв.л	5,8±0,6 нмоль/хв.л
	Після лікування	13,0±0,8 мкг/л		

Примітка:* - статистична значима відмінність із нормальними показниками (p<0,05)

Як видно з таблиці 3.3, у хворих з СВПВ з хронічною ішемією головного мозку відмічалось підвищення показників НСЕ до 19,0±2,2 мкг/л; гліцерин-3-фосфатдегідрогеназа до 14,1±1,3 нмоль/хв.л; ГАФД еритроцитах 6,0±0,7 нмоль/хв.л. Так і в групі хворих без пошкодження головного мозку також відмічалось підвищення даних показників НСЕ до 15,5± 0,4 мкг/л мкг/л; гліцерин-3-фосфатдегідрогеназа до 13,9±1,1 нмоль/хв.л*; ГАФД еритроцитах 5,8±0,6 нмоль/хв.л. Після проведення лікування ми відмічимо у хворих з хронічною ішемією головного мозку показники НСЕ до 15,0±1,3 мкг/л., гліцерин-3-фосфатдегідрогеназа до 12,3±1,2 нмоль/хв.л; ГАФД еритроцитах до 5,1±0,5 нмоль/хв.л. У хворих без пошкодження зниження НСЕ до 13,0±0,8 мкг/л., гліцерин-3-фосфатдегідрогеназа до 12,1±0,7 нмоль/хв.л; ГАФД еритроцитах до 5,18±0,5 нмоль/хв.л.

Для доказу ефективності використання способу його результати були порівняні з прототипом (таблиця 2.4).

Встановлено діагноз хронічної ішемії мозку до операції як інструментально так і запропонованим методом в 100% онкологічних хворих з СВПВ. При не встановлені проявів пошкодження головного мозку інструментальними методами діагностики, запропонованим нами способом встановлено і підтвержено діагноз в 95% випадків.

Таблиця 2.4

Порівняльний аналіз ефективності способу

<i>Показник</i>	<i>Діагностика ішемії мозку запропонованим способом % N = 25</i>	<i>Інструментальна діагностика ішемії мозку % N = 10</i>
Встановлено діагноз хронічної ішемії мозку до операції інструментально	100	100
Не встановлено хронічну ішемію мозку інструментально	95*	0

Примітка:* - статистична значима відмінність із показниками групи діагностованих інструментальним методом

Незалежно від характеру онкопатології в післяопераційному періоді концентрація нейронспецифічних білків в сироватці крові зазнавала однотипні зміни. Як впливає з наведених даних, в групі пацієнтів з раком молочної залози максимальне значення концентрації білка NSE відзначається на першу добу пошкодження з подальшим зниженням до четвертої доби після оперативного втручання. Найбільш значне збільшення концентрації білка NSE було у пацієнтів з раком легені. Концентрація білків у першу добу перевищувала показники контрольної групи в 3,1 рази. На четверту добу

вона незначно знижувалася, проте перевищувала контрольні значення в 2,7 рази.

У хворих з раком молочної залози збільшення концентрації NSE було менш виражено, ніж у пацієнтів з раком легені та лімфопроліферативними пухлинами. У першу добу концентрація NSE у пацієнтів з раком молочної залози перевищувала вихідну в 2,4 рази, що достовірно нижче ($p = 0,02$), ніж у пацієнтів з іншою онкопатологією. На 2-4 добу концентрація білка знижувалася, але залишалася збільшеною в 1,5 рази порівняно з контролем.

Таблиця 2.5

Динаміка концентрації нейронспецифічних білків в ранньому післяопераційному періоді ($M \pm m$)

Показники	Основна	Порівняння	Післяопераційний період (доба)			
			1	2	3	4
NSE (мкг/л)	Рак легені (РЛ)	6,5±1,2	13,0±3,2*	11,8±3,3	9,8 ±1,9**	9,8 ±1,9**
	Молочна залоза		15,9±4,5*	15,4±1,2*	10,1 ±2,5	9,6 ±3,4**
	лімфопроліферативні пухлини		18,3±4,2*	17,5±6,8*	15,4 ±5,5	14,9 ±5,8*
Енолаза (нг/мл)	Рак легені (РЛ)	90±12	374,3±172,7*	547,7 ±245,3	567,5 ±132,5	561 ±233,4**
	Молочна залоза		301,5 ±83*	276 ±130,1	106,6 ±30	105 ±31**
	лімфопроліферативні пухлини		365,5 ±121,4*	460,2 ±163,5	463,7 ±168,4	455,3 ±161,3*

Примітка: * - $p < 0,05$ в порівнянні з контролем; ** - $p < 0,05$ в порівнянні з першими сутками.

Найбільше підвищення концентрації ферменту ендолази відбувалося в групі хворих з раком легень. На першу добу концентрація ферменту в 3,8 рази була вищою за норму, на другу добу концентрація наростала і залишалася стабільно високою, до 4-х діб - значення перевищували норму в 4,5 рази.

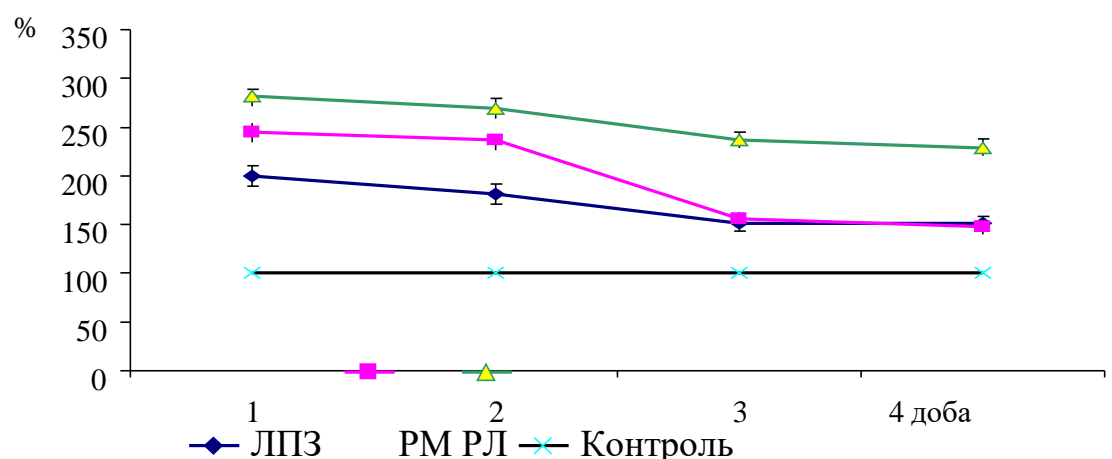
У пацієнтів з патологією м'яких тканин онкологічного генезу, як і в інших групах пацієнтів з онкопатологією, концентрація ендолази в першу добу була в 3,2 рази вище контрольної і зростала в подальшому, проте в меншій мірі ніж у пацієнтів з раком легень і раку молочної залози, і на 3-4 добу не мала достовірних відмінностей від групи контролю.

Таким чином, незалежно від характеру онкологічного процесу і кінцевих результатів інтенсивної терапії концентрації нейронспецифічного білка і ферменту ендолази у онкологічних пацієнтів в післяопераційному періоді зазнають однотипні, односпрямовані зміни. Найбільш виражене збільшення концентрації нейронспецифічних білків спостерігається у хворих з раком легень.

Динаміка концентрації нейронспецифічного білка при різних видах онкопатології в процентному відношенні представлена на малюнок 2.5.

Малюнок 2.5

Динаміка концентрації NSE при онкопатології поєднаної з синдромом верхньої порожнистої вени (в% від контролю)

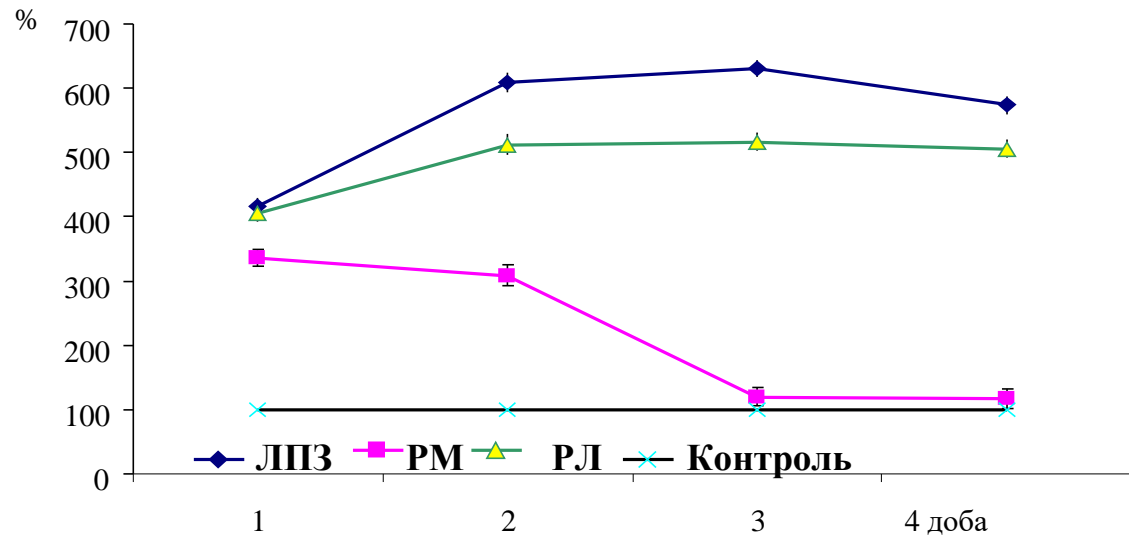


Динаміка концентрації ферменту ендолази у онкологічних хворих з

СВПВ у до та післяопераційному періоді, на фоні проведеної терапії.
(мал.3.6)

Малюнок 2.6

Динаміка концентрації ферменту енолази при онкопатології з
СВПВ (в% від контролю)



Як видно з малюнка 2.6 у онкологічних хворих показники НСЕ практично не змінювалися і залишалися в межах норми, при лімфопроліферативних захворюваннях (ЛПЗ) так і при раку легень (РЛ) спостерігалось підвищення показників НСЕ з послідовним зниженням. У групі хворих з раком молочної залози (РМ) відмічалось зниження показників з початку лікування.

2.3 Оцінка тяжкості стану за допомогою інтегральних шкал у онкологічних пацієнтів з синдромом верхньої порожнистої вени

Більшість методик бальної оцінки стану в післяопераційному періоді засновано на ступенях вираженості патофізіологічних змін (шкали APACHE II, коми Глазго, SAPS). Шкала SIRS визначає розвиток сепсису, поліорганної недостатності, порушень найважливіших ланок детоксикації, формування критичного стану. Висока чутливість і легкість визначення SIRS дає можливість використовувати його з метою диференціальної діагностики септичних і несептичних хворих, здійснювати контроль за ефективністю консервативної терапії, проводити її своєчасну корекцію [Черній В.І. і

співавт., 2001].

У всіх хворих проводилася оцінка тяжкості стану в першу добу від моменту надходження за шкалами APACHE II, SAPS II, SIRS і щоденна оцінка (в перші 4 дні) за шкалою ШКГ (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Показники інтегральних шкал у онкологічних пацієнтів в післяопераційному періоді і розвитку СВПВ

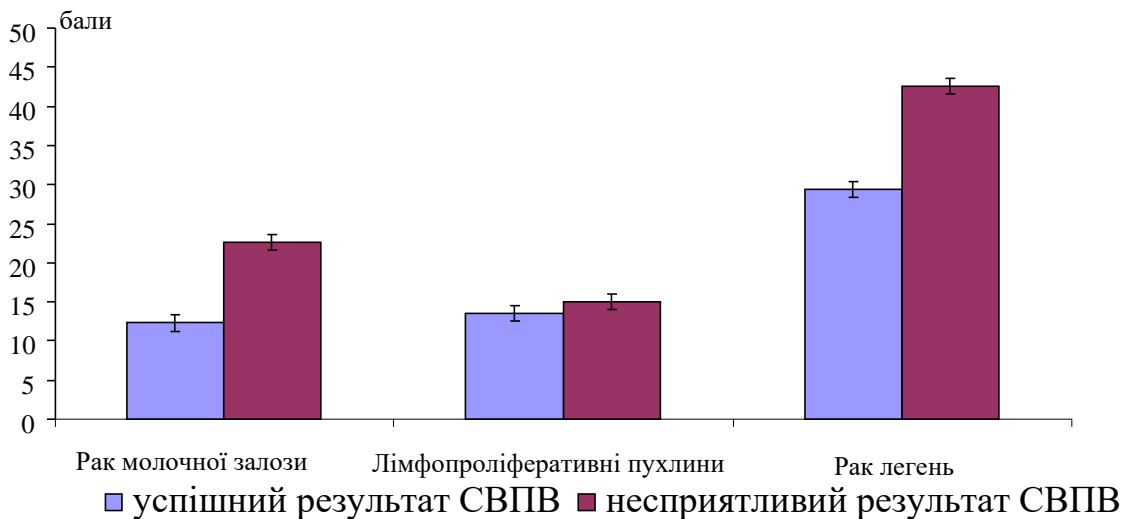
Показники	Виживші	Померлі
	$M \pm m$	$M \pm m$
Лімфопроліферативні пухлини з СВПВ		
APACHE II, ризик %	12,3±2,3	22,6±1,9
SAPS II, ризик %	3,7±1,0	18,4±2,6
ШКГ	10,5±0,6	7,3±0,8
Рак молочної залози з СВПВ		
APACHE II, ризик %	13,6±1,9	15,0±3,6
SAPS II, ризик %	7,8±2,1	14,02±4,3
SIRS	3,3±0,5	4
ШКГ	13,8±0,3	12,2±0,3
Рак легені с СВПВ		
APACHE II, ризик %	29,4±13,4	42,6±8,6
SAPS II, ризик %	4,9±2,1	27,6±9,5
SIRS	3,0±0,6	3,8±0,3
ШКГ	14,3±0,5	3,8±0,8

При порівнянні показників за шкалою APACHE II в групі тих, що вижили вищі показники спостерігаються у пацієнтів з раком легені - 29,4 ± 13,4 балу і значно нижче - при раку молочної залози і лімфопроліферативними пухлинами 13,6 ± 1,9 і 12,3 ± 2,3 балів відповідно. У групі пацієнтів з летальним результатом СВПВ, так само, як і в групі тих, що вижили найбільш високі показники при раку легкого - 42,6 ± 8,6 балу, нижчі

при раку молочної залози - $22,6 \pm 1,9$ і лімфопроліферативні пухлини - $15,0 \pm 3,6$ балу (мал. 2.7.)

Малюнок 2.7

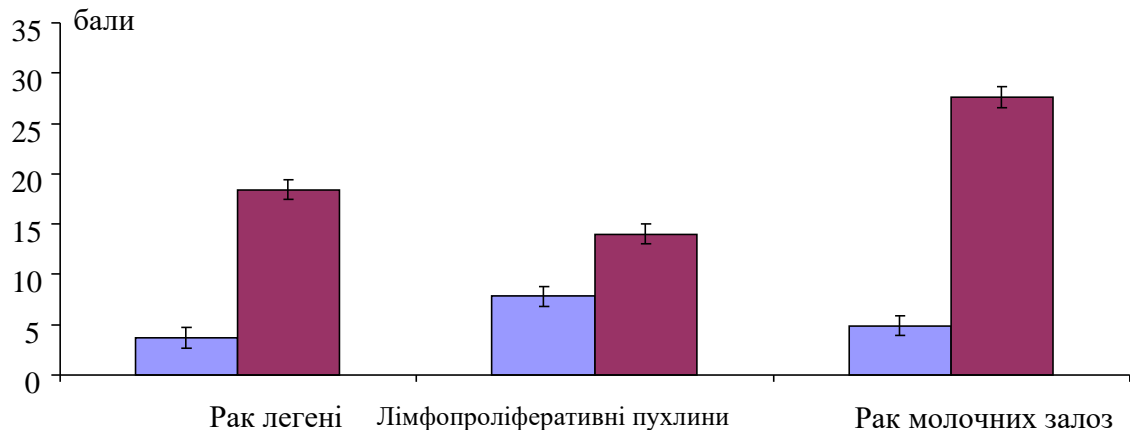
Показники шкали APACHE II при сприятливому і несприятливому результаті СВПВ



За шкалою SAPS II в групі тих, що вижили, найбільша сума балів при раку молочної залози - $7,8 \pm 2,1$, ніж при раку легень і лімфопроліферативні пухлини ($4,9 \pm 2,1$ і $3,7 \pm 1,0$ відповідно). У групі пацієнтів з несприятливим результатом СВПВ більш високу кількість балів при раку легкого ($27,6 \pm 9,5$ балів) і нижче при раку молочної залози і лімфопроліферативні пухлини - $18,4 \pm 2,6$ і $14,02 \pm 2,6$ балів відповідно (мал. 2.8).

Малюнок 2.8

Показники шкали SAPS II при сприятливому і несприятливому результаті СВПВ



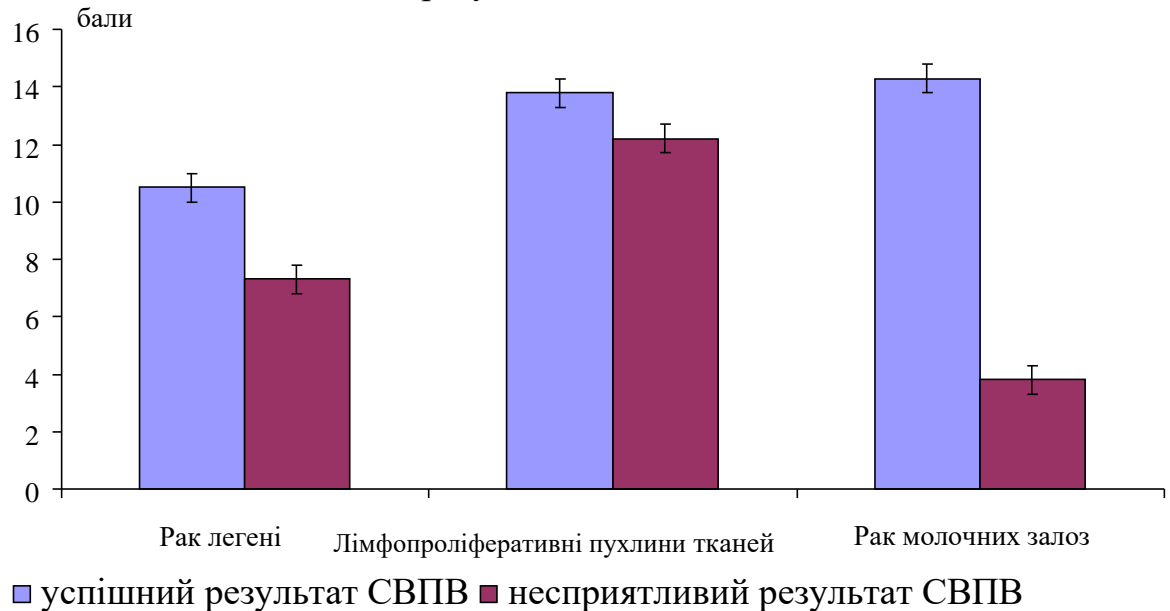
■ успішний результат СВПВ ■ несприятливий результат СВПВ

За шкалою SIRS в групі з успішним результатом СВПВ зазначалося недостовірне відмінність при раку легені і раку молочних залоз, в обох випадках в групі з несприятливим Із ОД СВПВ значення достовірно ($p < 0,05$) вище, ніж в групі тих, що вижили.

За ШКГ в групі зі сприятливим перебігом гірші показники спостерігаються у пацієнтів з лімфопроліферативними пухлинами ($10,5 \pm 0,6$ балів), в групі з несприятливим результатом СВПВ - при раку легкого - $3,8 \pm 0,8$ балів (мал. 2.9)

Малюнок 2.9

Показники шкали коми Глазго при сприятливому і несприятливому результаті СВПВ



Більш виражені відмінності за летальністю відзначені при мінімальній оцінці за шкалою коми Глазго. При цьому в групі з мінімальною оцінкою по Глазго в динаміці 3 бали летальність склала 85,17% (у всіх тих, хто вижив пацієнтів сформувалося персистируючий вегетативний стан), при мінімумі Глазго 4 бали летальність склала 66,67%, при мінімумі 5 балів - 54,31 %. При порівнянні летальності між групами з мінімальною оцінкою по Глазго в 5 і 6 і більше балів відзначається значне («стрибкоподібне») зменшення летальності (з 54,31% до 7,12%). Мінімальна оцінка за шкалою Глазго продемонструвала хорошу роздільну здатність в прогнозуванні летальних випадків при важкому перебігу післяопераційному періоді, у хворих з СВПВ.

З огляду на важливу прогностичну значимість таких факторів, як стать, вік, вихідна оцінка за шкалою коми Глазго за даними регресійного аналізу і вихідна тяжкість по АРАСНЕ II з аналізу результатів лікування ми розрахували відносини шансів цих параметрів для прогнозування летального результату.

Таблиця 2.7

Прогноз летального виходу у хворих з СВПВ

Фактор	(95% CI)
Чоловіча стать	3,68(1,32-9,96)
Вік більше 50 років	2,38 (0,86-6,58)
МТPI1 \geq 1.4	31,15 (9,35-03,77)
Вихідна оцінка по GCS 9 і менше балів	10,83(3,92-29,91)
Вихідна оцінка по APACHE II 15 і більше балів	3,38 (1,45-7,78)

Найбільший відносній ризику при тривалій ШВЛ мають пацієнти з тяжкою попутною легеневою патологією, хворі з «традиційним» режимом ШВЛ и хворі з порушеннях свідомості <6 балів за шкалою Глазго.

Найменші ризику при збільшенні тривалості ШВЛ мають онкохворі з розвинутої ГУЛ / ГРДС.

Таблиця 2.8

Фактори ризику при тривалості ШВЛ в післяопераційному періоді у онкохворих з СВПВ

Параметри	ОШ	95% ДІ	P
Пневмонія в післяопераційному періоді	5,6	2,0 - 15,5	0,001
«Традиційний» режим ШВЛ	4,23	1,5 - 11,5	0,004
Бал за шкалою Глазго < 6	2,5	0,6 – 10	0,012
ГУЛ/ГРДС	1,9	0,8 - 4,9	0,05

Тривалість перебування онкологічних хворих з СВПВ, що вижили, у ВРІТ склала $21,9 \pm 5,6$ і $15,75 \pm 2,9$ діб в I і II групах, відповідно ($= 0,002$). Ми визначили фактори ризику тривалості перебування хворих з СВПВ у ВРІТ більш 7 днів. Відносний ризик збільшення терміну лікування у ВРІТ при проведенні ШВЛ в «традиційному» режимі склав 2,0 (0,18 - 23,6) 95% ДІ, при порушенні свідомості < 6 балів за шкалою Глазго на 6 добу - 14,2 (1,8 -

113,9) 95% ДІ, при наявності у онкохворого НПШВЛ на 7 добу - 2,7 (0,9 - 6,7).

Загальна летальність у онкологічних хворих з данним синдромом на 14 добу склала 19,2%. Летальність на 21 добу склала 20,5% і 17,9% в I і II групі, відповідно.

У хворих основної групи вихідний рівень свідомості склав $11,5 \pm 2,7$ балів, що клінічно відповідало сопору - оглушенню. На другу добу лікування рівень свідомості склав $12,1 \pm 2,3$ бали, з 3 по 7 добу відбувалося достовірне ($p < 0,05$) збільшення до $14,5 \pm 1,5$ балів, що клінічно відповідало помірному оглушенню.

У групі порівняння хворих вихідний ступінь пригнічення свідомості був вірогідно ($p < 0,01$) вище і складав $7,8 \pm 2,5$ балів, що клінічно відповідало глибокому сопору - кома I, залишаючись на цьому рівні до 3 доби - $7,5 \pm 1,5$ балів. З 3 по 7 добу, на тлі погіршення стану і прогресування СПОД рівень свідомості вірогідно ($p < 0,05$) знижувався і складав - $6 \pm 1,5$ балів, що клінічно відповідало - комі II.

Таким чином, у хворих основної групи на тлі проведення лікування, позитивна динаміка відновлення рівня свідомості, у свою чергу у групи порівняння відзначено вірогідно ($p < 0,05$) більш виражене пригнічення ступеня свідомості до рівня глибокого сопору - коми за весь період спостереження .

У хворих основної групи тяжкість стану і виразність СПОД за шкалою SOFA, у першу добу проведення лікування склала - $12,9 \pm 3,3$ балів з достовірним ($p < 0,05$) зниженням до 3 доби до $10,3 \pm 2,1$, а до 7 доби - до $7,1 \pm 2,3$ балів. Клінічно це характеризувалося стабілізацією стану і регресом проявів СВПВ, у першу чергу стабілізацією, починаючи з 2 доби, показників центральної гемодинаміки, газообмінної функції, ХОС,ФВ, ЦВД, АТ.

У хворих групи порівняння тяжкість стану за шкалою SOFA у першу добу лікування була вище в порівнянні з пацієнтами, що вижили - $13,1 \pm 2,3$ балів, але ці відмінності не були достовірними ($p > 0,05$). У динаміці вже із другої доби спостереження, на тлі лікування, і у першу чергу показників гемодинаміки, відзначено достовірне ($p < 0,05$) погіршення тяжкості стану до

16,5±2 балів, а на 7 добу - до 19±1 балів. При аналізі взаємозв'язку тяжкості стану за шкалою SOFA достовірні відмінності відзначаються із 2 доби спостереження, становлячи у онкохворих обстежуваних груп - 12,7±1,5 і 16,5±2 балів, відповідно ($p<0,001$).

Наявність у онкологічних хворих з серцево-судинної недостатності і потреби в інотропній підтримці гемодинаміки вірогідно значимо впливало на результат основного захворювання ($p<0,001$).

При аналізі частоти летальних випадків серед пацієнтів з онкопатологією поєднаною з СВПВ в залежності від вихідної тяжкості стану за шкалою APACHE II, спостерігається чітка лінійна залежність. «Пороговим» балом для летальності по APACHE II у пацієнтів з раком молочних залоз, можна вважати 15, так як в групі з лімфопроліферативними пухлинами і СВПВ вихідної оцінкою по APACHE II 15-19 балів летальність досягає 39%, тобто практично середніх цифр можна побачити при раку легкого.

Встановлено прямо сильні кореляційні зв'язки і залежності між інтегральними шкалами APACHE II, SAPS II і кількісними показниками ферменту енолаза у осіб з раком легені і СВПВ в групі з летальним результатом. Ці залежності описуються рівнянням лінійної регресії.

У осіб 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.

У групі осіб з лімфопроліферативними пухлинами у тих, що вижили встановлені прямі сильні зв'язки (коефіцієнти кореляції r 0,87-0,93) між інтегральною оцінкою шкали APACHE II і кількісними показниками білка NSE і ферменту енолаза. У групі осіб з лімфопроліферативними пухлинами і несприятливим результатом СВПВ встановлені прямі сильні зв'язки (коефіцієнти кореляції 0,880,98) між інтегральними оцінками шкал APACHE II, SAPS II і кількісними показниками ферменту енолази. Крім того,

відзначені сильні зв'язки (коефіцієнт кореляції 0,98) між кількісними показниками NSE.

При аналізі змін між інтегральними шкалами APACHE II і SAPS II, і підвищеними концентраціями енолази встановлена пряма залежність (коефіцієнт кореляції 0,90, 0,96 і 0,98 відповідно). Частка внеску в збільшення ризику смертності при підвищенні концентрації білка NSE > 12,0 мкг/л і енолази > 150 нг /мл становить 11,8% і 14,0% відповідно, тоді як в поєднанні з «пороговими» значеннями прогнозу летальності за шкалами збільшують ризик до 26,6% і 34,2% відповідно, а сумою двох факторів становить 60,8%.

Таким чином, у хворих з раком легені і раком молочної залози встановлені сильні кореляційні зв'язки між підвищенням концентрації нейронспецифічного білка, ферментом енолаза і смертністю, причому показники енолази в кілька разів вище, ніж концентрації білка NSE (в 4-10 раз і 2-2,5 рази від показників норми відповідно у хворих з раком молочної залози і 4-5 разів і 5-6 разів у хворих з раком легені). У групі хворих з лімфопроліферативними пухлинами спостерігалось незначне, але достовірне підвищення концентрацій енолази і NSE.

Збільшення ризику смертності за шкалами APACHE II, SAPS II знаходиться в прямій залежності від підвищення концентрації енолази > 150 нг / мл у хворих з раком легені в групі померлих, а також групі осіб з раком молочної залози, при цьому за допомогою непараметричної статистики виявлена пряма сильна кореляційна зв'язок (коефіцієнт кореляції 0,90 і 0,96 відповідно).

Виходячи з отриманих даних розділу, порушення кардіогемодинаміки зустрічаються у 65% випадків. Переважає гіподинамічний тип кровообігу у хворих з СВПВ, з підвищенням ЦВТ до 120-130 мм.в/ст.

Ішемічне ушкодження мозку спостерігалось у 15 хворих, та у 10 без хронічного ушкодження головного мозку. Таким чином, концентрації нейронспецифічного білка і ферменту енолази в постопераційному періоді

зазнають однотипні, односпрямовані зміни. Найбільш виражене збільшення НСЕ спостерігається у хворих з раком легені. 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.

Тісна кореляція порушень кардіогемодинаміки, змін НСІ і ферментів гліколізу свідчать про наявність ішемічних ушкоджень головного мозку, навіть без клінічних проявів.

РОЗДІЛ 3

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ПОРУШЕНЬ НЕЙРО-КАРДІО-ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ВЕРХНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ

Жоден із існуючих у цей час способів інтенсивної терапії не вирішує повною мірою проблему корекції при СВПВ.

Нами запропоновано спосіб інтенсивної терапії СВПВ, що включає схему використання препаратів добутамін та нітрогліцерин. (Патент № 02012177).

Метою досліджень, результати яких приведено у даному розділі, стало вивчення клініко-патофізіологічних закономірностей, обґрунтування принципів і критеріїв інтенсивності терапії ускладнень при СВПВ.

Питання адекватної своєчасної корекції порушень центральної гемодинаміки є одним із ключових у лікуванні пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії. Передопераційна підготовка хворих з СВПВ насамперед включає заходи, що забезпечують підвищення безпеки оперативного втручання і сприятливий перебіг процесу в найближчому післяопераційному періоді.

В онкологічних хворих з синдромом верхньої порожнистої вени досить часто виникають церебральні та гемодинамічні порушення функціонального і органічного характеру, які є наслідком розвитку СВПВ та потребують своєї корекції. Синдром верхньої порожнистої вени є одним з найбільших ускладнень, які в подальшому призводять до розвитку хронічної недостатності мозкового кровообігу. 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.

Одним з найважливіших компонентів передопераційної підготовки хворих вважається корекція наявних порушень серцево-судинної системи, пов'язаних з основним і супутніми захворюваннями, віковими змінами. До операції важливо оцінити компенсаторні можливості системи кровообігу в цілому і різних її ланок для того, щоб диференційовано проводити передопераційну підготовку скорочувальної здатності міокарда, змін судинної системи в цілому (наявність артеріальної гіпертензії, судинний парез) і в окремих її ланках (мале коло кровообігу, системи судин серця і мозку).

Така лікувальна тактика зводилася до звичайної інфузійної терапії в обсязі фізіологічних потреб з відшкодуванням патологічних втрат, і не враховувала високу ймовірність розвитку гемодинамічних ускладнень.

У запропонованому нами методі 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 добутаміну та нітрогліцерину, дозволяє 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.

Інтенсивною терапією церебральних та кардіогемодинамічних порушень при синдромі верхньої порожнистої вени в онкологічних хворих, виконують таким чином.

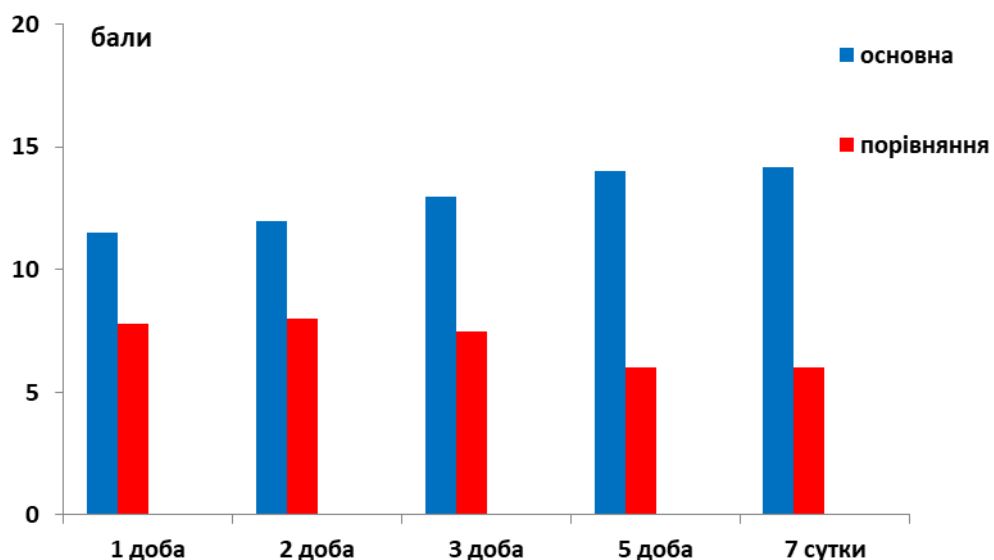
3.1 Клінічна ефективність інтенсивної терапії синдрому верхньої порожнистої вени.

Для оцінки клінічної ефективності комплексної інтенсивної терапії із застосуванням запропонованого методу було проведене дослідження загальних клінічних, клініко-біохімічних і інструментальних методів, вірогідно пов'язаних з результатом основного захворювання в динаміці з 1 по 7 добу лікування онкологічних хворих у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, з оцінкою летальності за період знаходження у ВРІТ.

Оцінку впливу лікування на стан центральної нервової системи з 1 по 7 добу провели з використанням шкали коми Глазго (мал.3.1).

Малюнок 3.1

Динаміка оцінки рівня свідомості за шкалою коми Глазго



Примітки: * - відмінності між групами достовірні ($p < 0,05$); ** - відмінності з даними 1 доби достовірні ($p < 0,05$)

У онкологічних хворих з СВПВ основної групи вихідний рівень свідомості склав $11,5 \pm 2,7$ балів. На другу добу лікування рівень свідомості склав $12,1 \pm 2,3$ бали, з 3 по 7 добу відбувалося достовірне ($p < 0,05$) збільшення до $14,5 \pm 1,5$ балів.

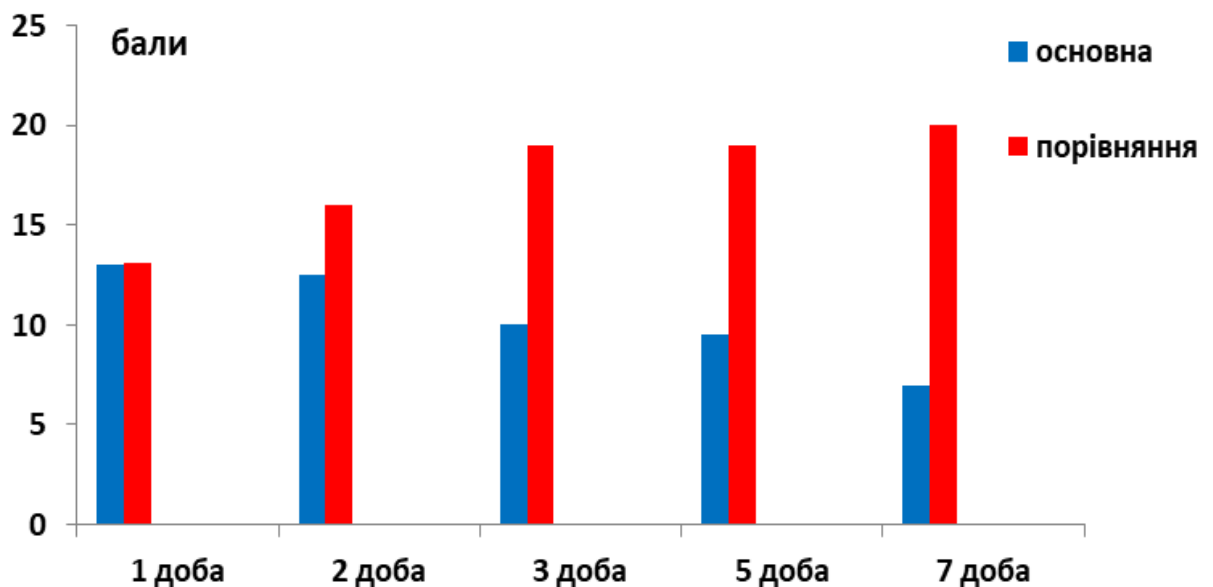
У групі порівняння вихідний ступінь пригнічення свідомості був вірогідно ($p < 0,01$) вище і складав $7,8 \pm 2,5$ балів, залишаючись на цьому рівні до 3 доби - $7,5 \pm 1,5$ балів. З 3 по 7 добу, на лікування рівень свідомості вірогідно ($p < 0,05$) знижувався і складав - $6 \pm 1,5$ балів.

Таким чином, у онкологічних хворих основної групи на тлі проведення лікування прослідковується виразна позитивна динаміка відновлення рівня свідомості.

Оцінку впливу продовженої гемофільтрації на виразність СПОД при її проведенні з 1 по 7 добу провели з використанням шкали SOFA (мал.3.2).

Малюнок 3.2

Динаміка оцінки за шкалою SOFA



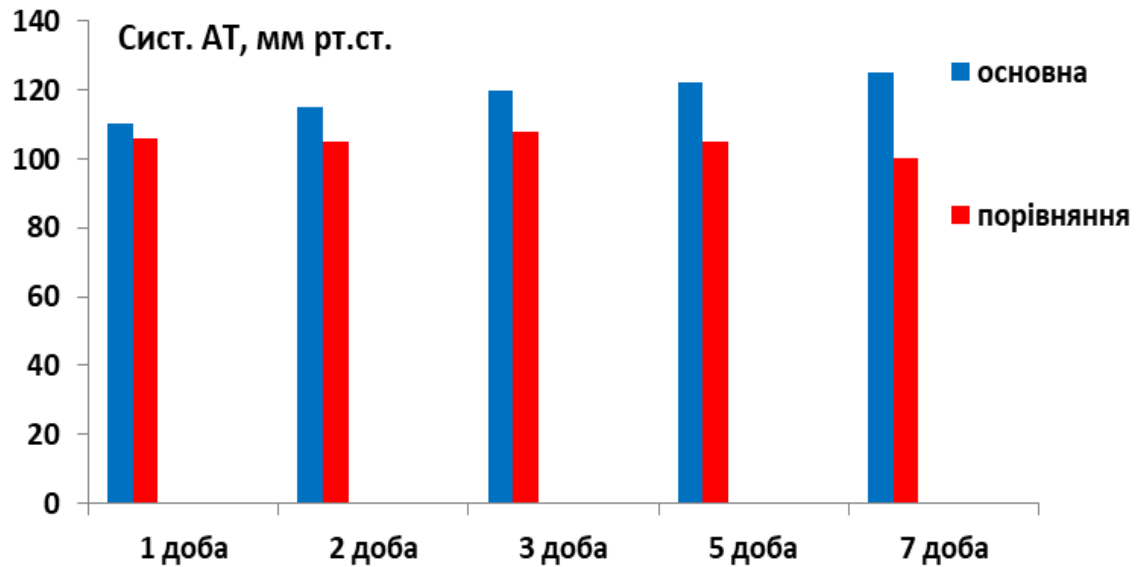
Примітки: * - відмінності між групами достовірні ($p < 0,05$); ** - відмінності з даними 1 доби достовірні ($p < 0,05$)

У онкологічних хворих основної групи тяжкість стану шкалою SOFA, у першу добу проведення лікування склала - $12,9 \pm 3,3$ балів з достовірним ($p < 0,05$) зниженням до 3 доби до $10,3 \pm 2,1$, а до 7 доби - до $7,1 \pm 2,3$ балів. Клінічно це характеризувалося стабілізацією стану, у першу чергу стабілізацією, починаючи з 2 доби, показників центральної гемодинаміки.

У онкологічних хворих групи порівняння тяжкість стану за шкалою SOFA у першу добу лікування була нижче в порівнянні з пацієнтами, що вижили - $10,1 \pm 2,3$ балів, але ці відмінності не були достовірними ($p > 0,05$). У динаміці вже із другої доби спостереження, на тлі лікування СВПВ, і у першу чергу показників гемодинаміки, відзначено достовірне ($p < 0,05$) поліпшення тяжкості стану до $9,5 \pm 2$ балів, а на 7 добу - до 11 ± 1 балів. При аналізі взаємозв'язку тяжкості стану за шкалою SOFA достовірні відмінності відзначаються із 2 доби спостереження, становлячи у хворих обстежуваних груп - $10,7 \pm 1,5$ і $11,5 \pm 2$ балів, відповідно ($p < 0,001$).

Наявність у онкологічних хворих з СВПВ серцево-судинної недостатності і потреби в інотропній підтримці гемодинаміки вірогідно значимо впливало на результат основного захворювання ($p < 0,001$). Нами було оцінено вплив лікування на показники центральної гемодинаміки і потребу в проведенні інотропної і вазопресорної підтримки з 1 по 7 добу спостереження (мал.3.3).

**Динаміка змін систолічного артеріального тиску на тлі інотропної і
вазопресорної підтримки**



Примітки: * - відмінності між групами достовірні ($p < 0,05$); ** - відмінності з даними 1 доби достовірні ($p < 0,05$)

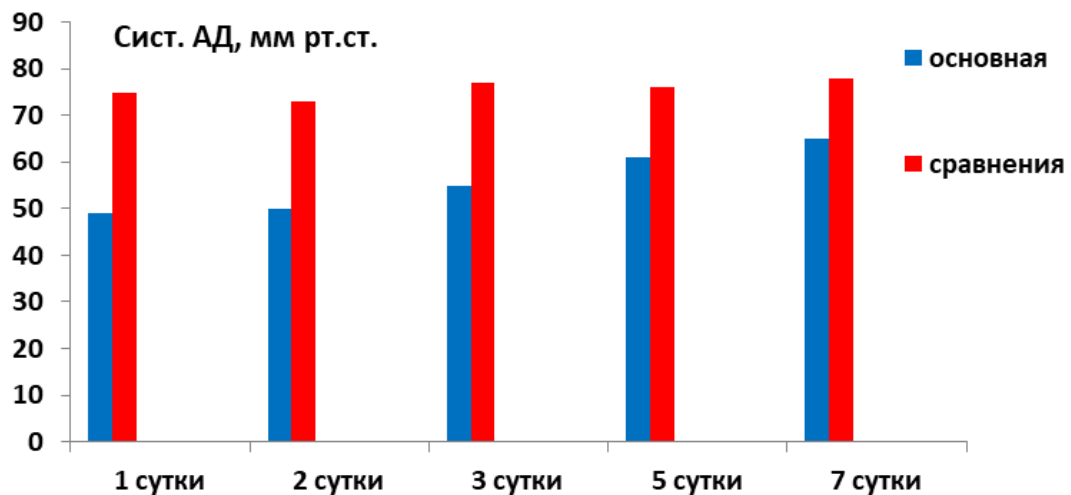
В основній групі онкологічних хворих з СВПВ, середній рівень систолічного артеріального тиску на момент початку лікування коригувався шляхом застосування інотропної і вазопресорної підтримки гемодинаміки у 95% хворих і складав $110,5 \pm 11,2$ мм рт. ст. На тлі проведення постійної інфузії добутаміну та нітрогліцерину в запропонованих дозах, стабілізації стану, зниження дозування інотропних препаратів з 3 доби відбувалося достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня систолічного артеріального тиску до $120,7 \pm 15,3$ мм рт. ст., а на 7 добу - до $125,8 \pm 15,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

У онкологічних хворих групи порівняння рівень систолічного артеріального тиску у 1 добу спостереження був трохи вище- $120,3 \pm 10,1$ мм рт. ст. у порівнянні з основною, але ця різниця не була статистично значимою ($p > 0,05$). Надалі з 2 доби спостереження рівень систолічного артеріального тиску був вірогідно нижче в порівнянні з основної групи хворих ($p < 0,05$) і незначно варіював з тенденцією до

гіпотензії $105,6 \pm 17,1$ мм рт. ст., що зажадало збільшення дозування інотропних препаратів, застосовуваних в 100% даної групи (мал.3.4).

Малюнок 3.4

Динаміка зміни середнього артеріального тиску при проведенні лікування запропонованим методом



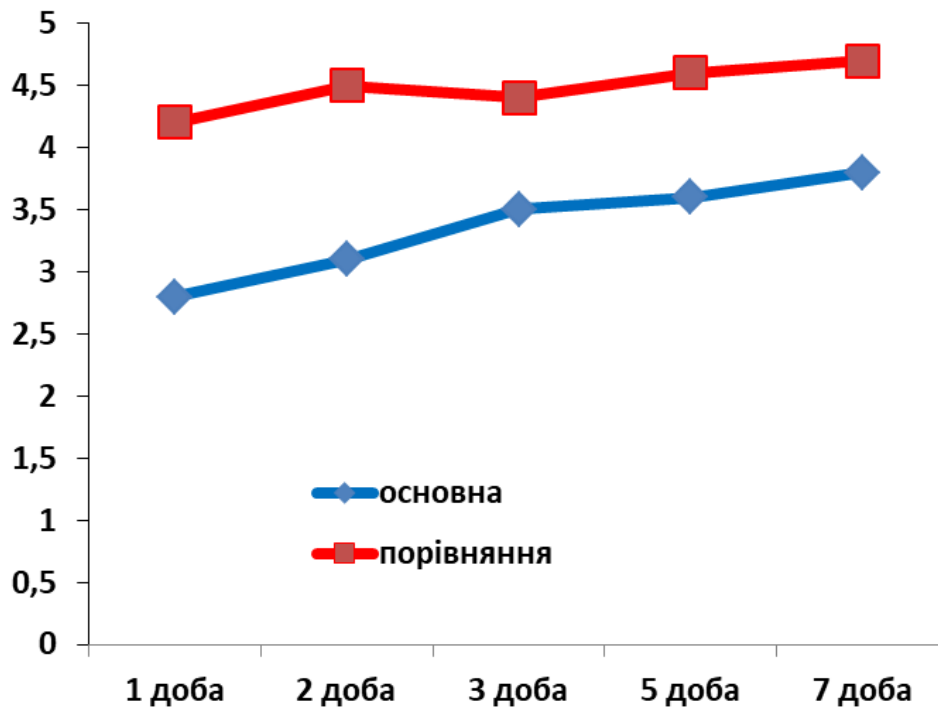
Примітки: * - відмінності між групами достовірні ($p < 0,05$); ** - відмінності з даними 1 доби достовірні ($p < 0,05$)

Рівень середнього артеріального тиску в основній групі на момент початку лікування перебував на вищій границі норми і складав - $139,6 \pm 10$ мм. рт. ст. У динаміці, на тлі проведення комплексу інтенсивної терапії з 3 доби відзначено тенденцію до стабілізації показників середнього артеріального тиску до $125,5 \pm 10$ мм рт. ст., а на 7 добу до $122,6 \pm 15$ мм рт. ст.

Протягом усього періоду спостереження рівень середнього артеріального тиску у онкологічних хворих контрольної групи порівняння був вірогідно нижчим ($p < 0,05$), без тенденції до збільшення, незважаючи на збільшення доз інотропних препаратів і перебував у межах 115 ± 15 мм рт. ст. за весь період спостереження. Зниження значень СІ нижче критичного рівня (менш $3,0$ мл/хв/м²).

Малюнок 3.5

**Динаміка зміни серцевого індексу при проведенні лікування
запропонованим методом**



Примітки: * - відмінності між групами достовірні ($p < 0,05$); ** - відмінності з даними 1 доби достовірні ($p < 0,05$).

Повернення СІ до нормальних значень у онкологічних хворих основної групи відбувається на 2 добу ($3,9 \pm 0,15$ мл/хв/м²), і обумовлене як інотропним, так і хронотропним впливом, у той же час, починаючи з 3 доби, більший внесок у поліпшення об'ємного кровотока вносить відновлення інотропної функції серця. В свою чергу у онкологічних хворих групи порівняння значення СІ було вище вірогідно ($p > 0,05$) вище починаючи з 1 доби спостереження ($4,2 \pm 0,2$ мл/хв/м²).

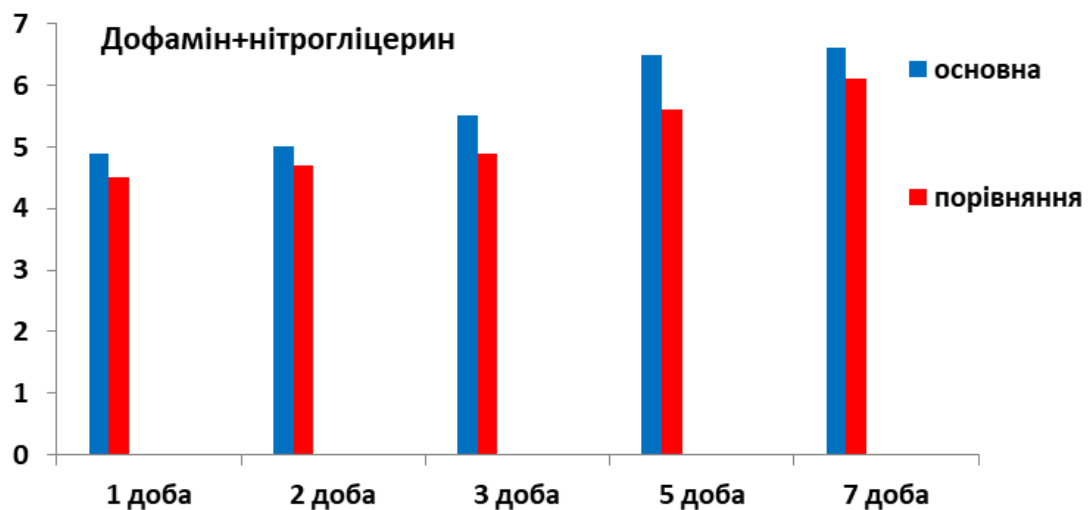
Протягом усього періоду спостереження показники СІ були вірогідно нижче ($p > 0,001$) у порівнянні із контрольною групою, незважаючи на проведену кардіопротективну терапію.

Основою для інтенсивної терапії серцево-судинної недостатності були в нашій роботі одержувані дані про стан центральної гемодинаміки.

Поступове відновлення інотропної функції серця на тлі проведення лікування запропонованим методом, у онкологічних хворих з СВПВ основної групи дозволяє тим самим стабілізувати показники кардіогемодинаміки (мал.3.6).

Малюнок 3.6

Динаміка впливу показників на дози дофаміну та нітрогліцерину



Примітки: * - відмінності між групами достовірні ($p < 0,05$); ** - відмінності з даними 1 доби достовірні ($p < 0,05$)

Хворі з синдромом верхньої порожнистої вени, перебували на лікуванні у відділенні анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії. До операції хворі були обстежені клініко-інструментальними методами для встановлення проявів церебральних та кардіогемодинамічних порушень (пошкоджень кровообігу мозку, а також скарг на задишку, захриплість, кашель). Для оцінки наявності церебральних та кардіогемодинамічних порушень хворим за 3 дні до операції проводять аналіз рівня показників ферментів нейрон-специфічної енолази (НСЕ) і ферментів гліколізу (гліцерин-3-фосфатдегідрогенази, гліцеральдегід-фосфатдегідрогенази). При підвищенні рівня НСЕ (при нормі до 15 мкг/л), активності в еритроцитах

гліцерин-3-фосфатдегідрогенази (норма 12,25–13,15 нмоль/хв.л) і гліцеральдегід-фосфатдегідрогенази (ГАФД) (норма 5,16–5,27 нмоль/хв.л), хворим призначали медикаментозне лікування з використанням серцево-судинних інотропних засобів, зокрема добутаміну та нітрогліцерину. Проводили одночасне введення препаратів в різних шприцах через двоканальний шприцевий дозатор SN-50F66 з використанням інфузомата. У першому шприці добутамін у дозі 250 мг, вводили зі швидкістю 8–18 мкг/кг/хв. У другому шприці 1,0 мл 1%-го розчину нітрогліцерину, розведеному у 18 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, вводили зі швидкістю 30 мкг/хв. Після першого проведення інфузій визначали показники НСЕ і ферментів гліколізу, та при їх підвищенні проводили другу та третю інфузії. Після кожного курсу лікування проводили моніторинг показників хвилинного обсягу серця (ХОС), артеріальний тиск (АТ) та центральний венозний тиск (ЦВТ). При їх стабілізації та позитивній динаміці стану хворого, поліпшення мозкового і периферичного кровообігу, зменшення явищ серцевої недостатності, хворого готували до операції.

Приклад. *Хвора К. 54 роки, історія хвороби № 31554, перебувала на лікуванні у клініці ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» з 02.10.2017 по 16.10.2017. Діагноз рак правої легені Т3NxMx 2 ст., ускладнений СВПВ. Хвора обстежена клініко-інструментальними методами, клінічних проявів ішемічного ушкодження головного мозку не виявлено. За даними КТ вогнищ інфаркту головного мозку немає. Оскільки у хворой визначено СВПВ, який призводить до розвитку пошкоджень кровообігу мозку, а також скарги на ціаноз, одутлість голови, шиї, верхніх кінцівок, верхньої половини грудної клітки; розширення підшкірних вен, задишка, захриплість, кашель, їй за 3 дні до операції проведено аналіз рівня показників ферментів НСЕ і гліколізу, значення яких дорівнювало : НСЕ – 25,3 мкг/л, гліцерин-3-фосфатдегідрогеназа – 20,3 нмоль/хв.л і ГАФД – 6,63 нмоль/хв.л. У зв'язку з тим, що значення показників підвищені, хворій призначено медикаментозне лікування згідно до способу, що заявляється.*

Проведено одночасне введення препаратів в різних шприцах через двоканальний шприцевий дозатор SN-50F66 з використанням інфузомата. У першому шприці добутамін у дозі 250 мг, розведений у 15 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, швидкість введення 18 мкг/кг/хв. У другому шприці 1,0 мл 1 %-го розчину нітрогліцерину, розведений у 18 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, зі швидкістю введення 34 мкг/хв. Після інфузії в першу добу визначали рівні показників: НСЕ – 21,1 мкг/л, гліцерин-3-фосфатдегідрогеназа – 14,2 нмоль/хв.л, ГАФД – 6,0 нмоль/хв.л., тобто показники в динаміці знизилися. Проводили також оцінку ХОС (до – 2,9 л/хв; після – 3,4 л/хв), АТ (до – 155/95 мм.рт.ст., після – 145/90 мм.рт.ст.), ЦВТ (до – 135 мм.вд.ст., після – 90 мм.вд.ст.). Після першої інфузії рівні показників ще підвищені, було проведено другий курс інфузії, аналогічно першій. Після інфузії рівні показників: НСЕ 16,1 мкг/л, гліцерин-3-фосфатдегідрогеназа – 13,6 нмоль/хв.л, ГАФД – 5,7 нмоль/хв.л, наявна тенденція до зниження показників.

На третю добу проведено останню інфузію аналогічно першій. Отримано такі показники: НСЕ – 14,3 мкг/л, гліцерин-3-фосфатдегідрогеназа – 13,1 нмоль/хв.л, ГАФД – 5,11 нмоль/хв.л, тобто наявний процес стабілізації, що підтверджено показниками ХОС (до – 3,9 л/хв; після – 4,2 л/хв), АТ (до – 140/95 мм.рт.ст., після – 130/70 мм.рт.ст.), ЦВТ (до – 70 мм.вд.ст., після – 60–70 мм.вд.ст.). Спостереження за хворим дозволило констатувати покращення загального стану, стабілізацію АТ, збільшення ХОС, зниження ЦВТ, тиску в легеневій артерії, поліпшення мозкового і периферичного кровообігу та зменшення явищ серцевої недостатності, що підтвердило ефективність лікування.

Таким же способом пройшли лікування 35 хворих (2016–2018 роки). Для доказу ефективності використання способу його результати були порівняні із загально прийнятими методами лікування, що включали ведення глюкокортикоїдів, проти набряклу терапію, кардіо та нейропротектори.

Порівняльний аналіз ефективності способу

<i>Показники порушень</i>	<i>Спосіб, що заявляється, n = 25*</i>	<i>Згідно з прототипом, n = 10</i>
<i>Ефект</i>		
Систолічний і діастолічний АТ	стабілізація	гіпердинамія
Хвилинний обсяг серця (ХОС)	збільшення	без змін
Центральний венний тиск (ЦВТ)	зниження	без змін
Показники НСЕ	стабілізація	без змін
Тиск у легеневій артерії	зниження	підвищення
Мозковий і периферичний кровообіг	поліпшення	без змін
Явища серцевої недостатності	зменшення	зменшення

* – кількість пролікованих хворих

Отже, наведені в таблиці дані свідчать про ефективність інтенсивної терапії церебральних та кардіогемодинамічних порушень при синдромі верхньої порожнистої вени в онкологічних хворих, і підтверджують зменшення частоти церебральних та кардіогемодинамічних порушень.

Таким чином, використання способу, дозволяє:

1. Стабілізувати систолічний і діастолічний АТ та показники енолази; збільшити ХОС; знизити ЦВТ, тиск в легеневій артерії; поліпшити мозковий і периферичний кровообіг та зменшити явища серцевої недостатності.

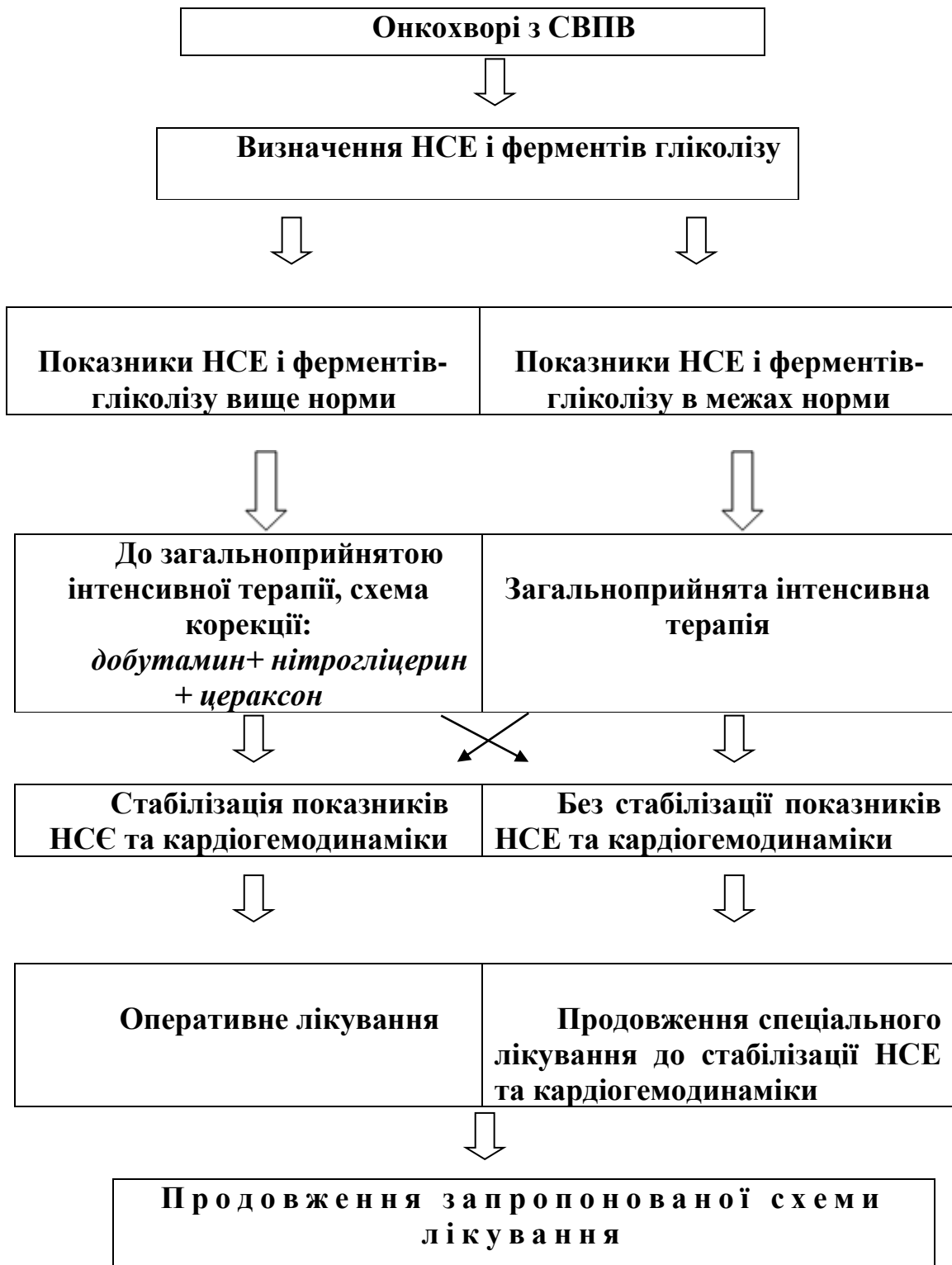
2. Знизити ризик виникнення та розвитку церебральних та кардіогемодинамічних порушень в передопераційному та післяопераційному періоді на 65%.

3. Поліпшити результати лікування пацієнтів із поєднаною онкологічною і кардіологічною патологією.

3.2 Алгоритм діагностики та інтенсивної терапії у онкохворих з синдромом верхньої порожнистої вени

За результатами проведеного нами дослідження було запропоновано алгоритм діагностичної та лікувальної тактики у хворих з СВПВ та порушеннями нейро-кардіо-гемодинаміки.

Таблиця 3.2



При використанні запропонованого нами алгоритму діагностики та інтенсивної терапії у онкологічних хворих з СВПВ, були вивчені показники кардіогемодинаміки в основній групі та групі порівняння (таб. 3.3)

Таблиця 3.3

Динаміка показників кардіогемодинаміків в основній та групі порівняння при використанні запропонованого алгоритму.

($n_{\text{контр}} = 25$, $n_{\text{огк}} = 10$, $n_{\text{серед}} = 8$)

<i>Показники кровообігу</i>	<i>групи</i>	<i>Ісходні дані</i>	<i>До операції</i>	<i>1 доба після операції</i>	<i>3 доба</i>	<i>5 доба</i>
АД сист	Контроль	135±4,3	120±3,7	115±3,9	120±3,6	130±3,8
	ОГК	140±4,2	100±4,2	105±3,6	110±3,9	120±4,0
	Середостіння	128±3,1	93±3,2	100±3,3	95±3,7	110±3,8
АД диаст	Контроль	80±3,1	75±3,4	70±3,5	80±4,1	76±4,2
	ОГК	90±3,2	70±3,9	65±3,4	70±3,6	80±4,0
	Середостіння	75±3,1	80±3,3	85±3,2	75±3,9	75±3,8
пульс	Контроль	74±3,5	76±3,0	75±3,8	74±3,1	72±3,2
	ОГК	86±3,0	82±3,2	84±2,8	82±3,4	80±3,8
	Середостіння	96±4,1	104±2,9	100±3,4	98±3,2	90±2,8
ЦВТ	Контроль	30±2,2	40±2,1	45±2,3	35±2,4	30±2,1
	ОГК	50±2,3	40±2,5	30±2,6	35±2,4	35±2,3
	Середостіння	60±2,1	50±2,2	25±2,1	25±2,3	30±2,0
Сатурація змішаної крові	Контроль	99%±2,0	98%±2,1	99%±2,2	99%±2,0	99%±2,1
	ОГК	96%±2,2	93%±2,8	93%±2,1	95%±2,0	95%±2,3
	Середостіння	98%±2,5	97%±2,2	98%±2,1	98%±2,3	98%±2,2
ФВ	Контроль	74%±3,2	75%±3,6	74%±2,9	72%±3,1	72%±3,6
	ОГК	66%±2,4	68%±2,9	64%±3,2	64%±3,8	65%±2,9
	Середостіння	69±3,5	64±2,6	69±2,9	70±3,0	69±3,2
ХОС	Контроль	4,8±2,1	4,6±2,6	4,7±2,3	4,7±2,0	4,8±2,2
	ОГК	4,5±2,0	4,1±2,6	4,2±2,2	4,3±2,3	4,3±2,0
	Середостіння	3,9±2,4	3,8±2,2	4,4±2,1	4,5±2,2	4,6±2,3

Примітка: * - $p < 0,05$ в порівнянні з контролем; ** - $p < 0,05$ в порівнянні з першими сутками.

Артеріальний тиск систолічний у контрольній групі на етапі дослідження до операції становив $135 \pm 4,3$; на першу добу після операції $115 \pm 3,9$; на п'яту

добу після операції $130 \pm 3,8$. У хворих з операціями на ОГК становив $140 \pm 4,2$; на першу добу після операції $105 \pm 3,6$; на п'яту добу після операції $120 \pm 4,0$. З органами середостіння до операції становив $128 \pm 3,1$; на першу добу після операції $100 \pm 3,3$; на п'яту добу після операції $110 \pm 3,8$.

Артеріальний тиск діастолічний у контрольній групі на етапі дослідження до операції становив $80 \pm 3,1$; на першу добу після операції $70 \pm 3,5$; на п'яту добу після операції $76 \pm 4,2$. У хворих з операціями на ОГК становив $90 \pm 3,2$; на першу добу після операції $65 \pm 3,4$; на п'яту добу після операції $80 \pm 4,0$. З органами середостіння до операції становив $75 \pm 3,1$; на першу добу після операції $85 \pm 3,2$; на п'яту добу після операції $75 \pm 3,8$.

Пульс при дослідженні у контрольній групі на етапі дослідження до операції становив $74 \pm 3,5$; на першу добу після операції $75 \pm 3,8$; на п'яту добу після операції $72 \pm 3,2$. У хворих з операціями на ОГК становив $86 \pm 3,0$; на першу добу після операції $84 \pm 2,8$; на п'яту добу після операції $80 \pm 3,8$. З органами середостіння до операції становив $96 \pm 4,1$; на першу добу після операції $100 \pm 3,4$; на п'яту добу після операції $90 \pm 2,8$.

Центральний венозний тиск змінювався наступним чином: в контрольній групі становив до операції становив $30 \pm 2,2$; на першу добу після операції $45 \pm 2,3$; на п'яту добу після операції $30 \pm 2,1$. У хворих з ОГК становив до операції $50 \pm 2,3$; на першу добу після операції $30 \pm 2,6$; на п'яту добу після операції $35 \pm 2,3$. З органами середостіння до операції становив $60 \pm 2,1$; на першу добу після операції $25 \pm 2,1$; на п'яту добу після операції $30 \pm 2,0$.

Насичення крові киснем у контрольній групі як до операції, так і у післяопераційному періоді практично не змінювався, у хворих з ОГК становив до операції $96\% \pm 2,2$; на першу добу після операції $93\% \pm 2,1$; на п'яту добу після операції $95\% \pm 2,3$. З органами середостіння до операції становив $98\% \pm 2,5$; на першу добу після операції $98\% \pm 2,1$; на п'яту добу після операції $98\% \pm 2,2$.

Фракція викиду у контрольній групі залишалася також практично без змін, у хворих з ОГК становив до операції $66\% \pm 2,4$; на першу добу після

операції $64\pm 3,2$; на п'яту добу після операції $65\pm 2,9$. З органами середостіння до операції становив $69\pm 3,5$; на першу добу після операції $69\pm 2,9$; на п'яту добу після операції $69\pm 3,2$.

Хвилинний об'єм серця у контрольній групі на всіх етапах лікування без змін, у хворих з ОГК становив до операції $4,5\pm 2,0$; на першу добу після операції $4,2\pm 2,2$; на п'яту добу після операції $4,3\pm 2,0$. З органами середостіння до операції становив $3,9\pm 2,4$; на першу добу після операції $4,4\pm 2,1$; на п'яту добу після операції $4,6\pm 2,3$.

Так чином ми можемо відмічати позитивну динаміку уже з перших днів після проведення лікування запропонованим способом.

3.3 Порівняльна оцінка динаміки концентрації нейронспецифічних білків в залежності від результату використання запропонованого алгоритму.

При порівнянні груп, які вижили і померлих встановлено, що концентрація білка NSE в першу добу після оперативного втручання і розвитку СВПВ збільшувалася в 3 рази відповідно. У пацієнтів, що залишилися живими, на третю добу після розвитку СВПВ рівень NSE повернувся до контрольних цифр, а у померлих - залишався високим щодо показників контролю незалежно від онкопатології (табл. 3.4).

У онкологічних хворих з СВПВ концентрація нейронспецифічного білка і ферменту енолази в ранньому післяопераційному періоді у виживших відмічалась тенденція до зниження показників, а групі померлих навпаки відмічалась тенденція до підвищення як і нейронспецифічного білка так і ферменту енолази.

Таблиця 3.4

Концентрація нейронспецифічного білка і ферменту енолази в ранньому післяопераційному періоді з СВПВ при сприятливому і несприятливому результаті ($M \pm m$)

Показники	Групи	Контроль	Післяопераційний період з розвитком СВПВ (добу)			
			1	2	3	4
NSE (мкг/л)	Ті, що вижили	6,5±1,2	12,4±2,4* (n=55)	10,0±1,6 (n=44)	8,5±1,7 (n=35)	7,4±1,3** (n=22)
	Померлі		20,4±2,7* (n=1)	18,0±3,9* (n=0)	12,6±1,8* (n=1)	17,1±3,8* (n=1)
Енолаза (нг/мл)	Ті, що вижили	90±12	157±45,5* (n=55)	113,2±23,5 (n=44)	99,5±13,5 (n=35)	98,1±15,3** (n=22)
	Померлі		607±94,2* (n=1)	730±103,4 (n=1)	858±152,1 (n=0)	861±150,3** (n=0)

Примітка: * - $p < 0,05$ в порівнянні з контролем; ** - $p < 0,05$ в порівнянні з першими сутками.

Показники, обумовлені тим, що при раку легені поєднаної з синдромом верхньої порожнистої вени відбувається поєднане пошкодження органів і тканин. За рахунок недостатності кисню і порушенням процесів гліколізу в більш ранньому періоді. Травма супроводжується пошкодженням тканинних елементів, роздратуванням рецепторних полів, порушенням цілості кровоносних і лімфатичних судин, ініціюється вивільнення біологічно активних речовин, зокрема протеолітичних ферментів і біогенних амінів, що викликають вторинне пошкодження функціональних елементів органів і тканин, в тому числі головного мозку.

У тих, що вижили пацієнтів з раком шлунка в поєднанні з СВПВ на 1-2 добу спостерігалось незначне, проте достовірне ($p < 0,005$) збільшення концентрації білка NSE і ферменту енолази (в 1,7 і 1,5 рази відносно групи

контролю відповідно) з подальшим зниженням до показників норми на 3 та 4 добу після розвитку синдрому верхньої порожнистої вени. У групі пацієнтів з летальним результатом в першу добу відбувається підвищення концентрації білка NSE в 4,3 рази відносно норми і залишається стабільно високим в наступні 2-4 добу. Концентрація ферменту енолаза в цій же групі в першу добу збільшувалася в 6,5 рази і підвищувалася до 3-4 діб в 9 разів відносно показників групи контролю.

Таким чином, при СВПВ одночасно страждають системи, як регулюючі функції організму, так і виконавчі. В основі патогенезу патологічних реакцій лежить взаємоотягощаючих вплив порушення другого етапу гліколізу із звільненням енергії, що міститься в гліцеральдегідфосфате, і запасання її у формі АТФ і таких факторів, як больова афферентация, крововтрата, здавлення судин легенів і мозку, дихальна гіпоксія, інтоксикація.

Порушення починаються вже з шостої реакція гліколізу - окислення гліцеральдегідфосфата і приєднання до нього фосфорної кислоти, що призводить до утворення макроергічних з'єднання 1,3-дифосфогліцеринової кислоти і НАДН. При СВПВ не залежно від типу онкопатології спостерігається порушення співвідношення НАД / НАДН.

У сьомий реакції енергія фосфоефірною зв'язку, укладена в 1,3-дифосфогліцерата витрачається на появу АТФ на відміну від окисного фосфорилування (від електрохімічного градієнта іонів водню на мембрані мітохондрій), що також проявляється у вигляді порушення співвідношення АТФ / АДФ у онкологічних пацієнтів.

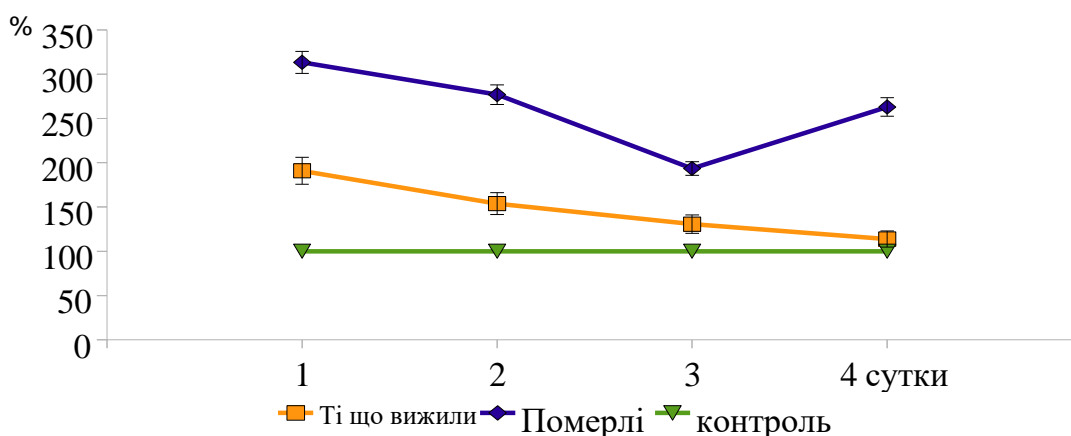
При розвитку СВПВ до появи клінічної симптоматики дев'ята реакція гліколізу призводить до надмірного утворення фосфоефірною зв'язку в складі фосфоенолпіруват, що в свою чергу призводить до збільшення концентрації АДФ і утворення піровиноградної кислоти і переходом її в лактат. Саме в цей момент ми бачимо у пацієнтів з СВПВ розвиток клінічних ознак даного стану.

Порівняльний аналіз отриманих результатів показав, що концентрація білка NSE у всіх групах знижувалася до четвертим діб післяопераційному періоді з розвитком СВПВ. Концентрація нейронспецифічна енолази в групах з раком легені і раком шлунка мала тенденцію до збільшення на 3-4 добу після розвитку СВПВ, в групі пацієнтів з саркомою м'яких тканин - навпаки знижувалася.

Однак, підвищений рівень NSE і ферменту енолази в сироватці був виявлений і у пацієнтів відразу ж в постопераційному періоді і наростала з розвитком СВПВ не залежно від типу онкопатології, а не тільки у пацієнтів з раком легені. Збільшення концентрації білка NSE і ферменту енолази викликається іншими причинами або можливо походять з тканин, розташованих поза головного мозку при гіпоксії, пов'язаної з раком легені. Тому, можна поставити під сумнів, що пряме пошкодження тканин головного мозку є єдиним джерелом виділення NSE. На наш погляд використання нейронспецифічна енолази і ферменту енолази для прогнозу розвитку СВПВ у онкологічних пацієнтів в післяопераційному періоді - доцільно і може привести до зниження летальних випадків при даній патології.

Малюнок 3.7

Динаміка концентрації NSE при сприятливому і несприятливому результаті СВПВ

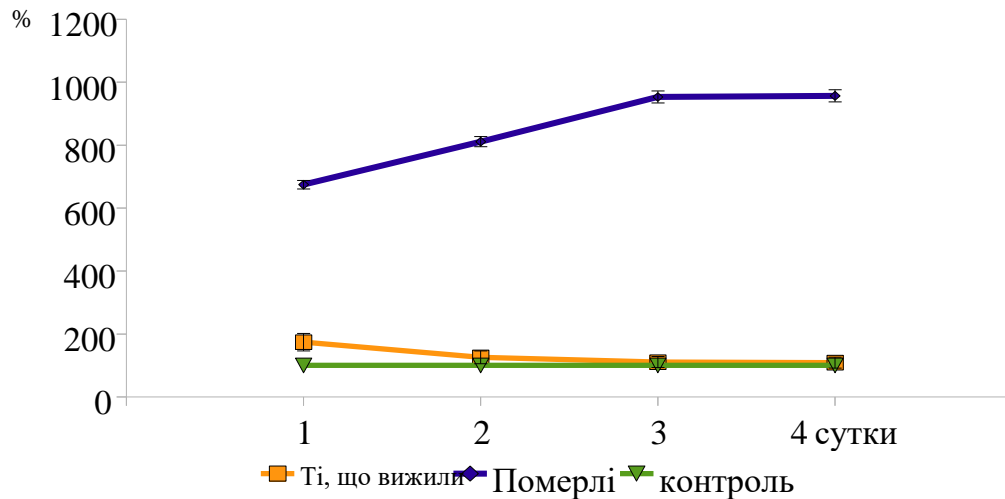


Відзначається підвищення концентрації ферменту енолази у тих, що вижили, на першу добу в 1,8 рази в порівнянні з контрольними показниками,

з подальшим зниженням до контрольних значень на третю добу після розвитку СВПВ (мал. 3.8).

Малюнок 3.8

3.4 Динаміка концентрації ферменту енолази при сприятливому і несприятливому результаті СВПВ



У групі померлих йде наростання концентрації енолази до других діб в 5,59 разів вище, ніж в групі контролю і в подальшому тримається стабільно високим. Хворі з більш високими показниками помирали на 1-2 добу після розвитку СВПВ.

У першу добу у тих, що вижили пацієнтів з СВПВ, незалежно від типу онкопатології концентрація білка NSE збільшувалася в 1,5 рази відносно показників норми, а потім знижувалася до контрольних значень на другу і наступну добу.

У пацієнтів з летальним результатом СВПВ, підвищення концентрації спостерігалось незалежно від типу онкопатології в першу добу в 2,6 рази, проте в групі пацієнтів з раком легені цей показник був достовірно вищим ($p < 0,005$) з подальшим наростанням (табл. 3.5).

Концентрація нейронспецифічних білків у пацієнтів на рак легені в ранньому післяопераційному періоді з СВПВ

Показники	Групи	Контроль	Післяопераційну періоді з СВПВ (добу)			
			1	2	3	4
NSE (мкг/л)	Ті, що вижили	6,5±1,2	8,2 ±2,9*	6,9 ±1,7	6,9 ±1,7	6,9 ±1,7**
	Померлі		17,7 ±3,5*	17,6 ±4,9	13,6 ±2,21	19,7 ±7,96**
Енолаза (нг/мл)	Ті, що вижили	90±12	100,1 ±9,9*	106,6 ±11,6*	100,0 ±9,8*	100,0 ±9,8*
	Померлі		485 ±55,1*	698,4 ±135,4*	1042 ±279	802 ±157**

Примітка: * - $p < 0,05$ в порівнянні з контролем; ** - $p < 0,05$ в порівнянні з першими сутками.

Таким чином ми відмічаємо поступове зниження показників NSE та еналази у групі онкохворих які вижили в 1,4 рази, а у тих які померли навпаки підвищення показників від початкових.

Розвиток синдрому верхньої порожнистої вени у пацієнтів з онкопатологією в післяопераційному періоді запускає механізми загибелі нервових клітин за рахунок активізації некрозу і апоптозу, а також порушення процесів гліколізу на рівні дев'ятої реакції. Дев'ята реакція каталізується ферментом енолаза, при цьому 2-фосфогліцеріновою кислотою в результаті відщеплення молекули води переходить в фосфоенолпіровіноградну кислоту (фосфоенолпіруват), а фосфатний зв'язок в положенні 2 стає високоенергійною. Розвивається генералізована аутоімунізація до структурних компонентів нервової тканини при відносно мінімальних клініко-діагностичних проявах.

Підвищення концентрації ферменту енолази у тих, що вижили з СВПВ, не перевищувала 1,5 рази, в той час як у пацієнтів з летальним результатом СВПВ відзначалося достовірне ($p < 0,005$) підвищення концентрації від 4,5 до 9 разів.

У групі пацієнтів з саркомою м'яких тканин і розвитком СВПВ в післяопераційному періоді як у тих, що вижили, так і померлих, концентрація білка NSE і ферменту енолази на першу добу підвищувалася в 2,7 рази з наступним зниженням, однак була достовірно вище норми в порівнянні з групою контролю і достовірно нижче ніж у пацієнтів з раком легені і раком молочної залози, залишалися збільшеною на 4 добу (табл. 4.6).

Відомо багато різних способів діагностики ушкоджень головного мозку, починаючи з морфологічних методів оцінки патологічного стану головного мозку, 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 ін.

Але усі ці способи мають головний недолік — вони не забезпечують ранньої діагностики хронічної ішемії головного мозку, деякі з них мають труднощі та тривалий час проведення.

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

Найбільш раннім маркером гіпоксично-ішемічного ураження нервової тканини є NSE, 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, також має тенденцію до підвищення свого рівня. Високі концентрації НСЕ знайдені в 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. 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'єру. При цьому до системного кровообігу потрапляють нейрон-специфічні білки.

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.

При значенні НСЕ в межах від 19,0 до 43,0 мкг/л проводили аналіз маркерів гліколізу в еритроцитах, а саме гліцерин-3-фосфатдегідрогенази та

глицеральдегід-3-фосфатдегідрогенази, які також проводили імуноферментним аналізом.

Таблиця 3.6

Концентрація нейронспецифічних білків у пацієнтів з саркомою м'яких тканин в ранньому післяопераційному періоді з СВПВ

Показники	Групи	Контроль	Післяопераційну періоді з СВПВ (добу)			
			1	2	3	4
NSE (мкг/л)	Ті, що вижили	6,5± 1,2	13,4±2,7*	9,25±2,3	7,4±2,5	7,06±1,0**
	Померлі		18,36±6,2*	10,95±2,7	11,82±4,3	9,79±1,4**
Енолаза (нг/мл)	Ті, що вижили	90±12	251±114*	137±27,2	115±35,2	105±37,2**
	Померлі		352±52,4*	415±23,3	98,1±24,9	98,1±24,9**

Примітка: * - $p < 0,05$ в порівнянні з контролем; ** - $p < 0,05$ в порівнянні з першими сутками

Концентрація нейронспецифічних білків у пацієнтів з саркомою м'яких тканин в ранньому післяопераційному періоді з СВПВ, NSE в першу добу склали 13,4±2,7*., на другу добу 9,25±2,3., на четверту 7,06±1,0**; у групі які померли на першу добу 18,36±6,2*., другу добу 10,95±2,7., на четверту добу 9,79±1,4**.

Показники енолази в першу добу післяопераційного періоду склали 251±114*., на другу добу 137±27,2., на четверту добу 105±37,2**; у групі померлих на першу добу склали 352±52,4*., на другу добу 415±23,3., на на четверту 98,1±24,9**.

Це, ймовірно, обумовлено тим, що при раку легені поєднаної з синдромом верхньої порожнистої вени відбувається поєднане пошкодження органів і тканин за рахунок недостатності кисню і порушенням процесів гліколізу в більш ранньому періоді. Травма супроводжується пошкодженням

тканинних елементів, пошкодженням рецепторних полів, порушенням цілісності кровоносних і лімфатичних судин, ініціюється вивільнення біологічно активних речовин, зокрема протеолітичних ферментів і біогенних амінів, що викликають вторинне пошкодження функціональних елементів органів і тканин, в тому числі головного мозку.

У тих пацієнтів з раком молочної залози, що вижили, в поєднанні з СВПВ на 1-2 добу спостерігалось незначне, проте достовірне ($p < 0,005$) збільшення концентрації білка NSE і ферменту енолази (в 1,7 і 1,5 рази відносно групи контролю відповідно) з подальшим зниженням до показників норми на 3 та 4 добу після розвитку синдрому верхньої порожнистої вени. У групі пацієнтів з летальним результатом в першу добу відбувається підвищення концентрації білка NSE в 4,3 рази відносно норми і залишається стабільно високим в наступні 2-4 добу. Концентрація ферменту енолаза в цій же групі в першу добу збільшувалася в 6,5 рази і підвищувалася до 3-4 діб в 9 разів відносно показників групи контролю (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Концентрація нейронспецифічних білків у пацієнтів на рак молочної залози в ранньому постопераційному періоді з СВПВ

Показники	Групи	Контроль	Післяопераційному періоді з СВПВ (добу)			
			1	2	3	4
NSE (мкг/л)	Ті, що вижили	6,5±1,2	11,0±2,7*	11,3±3,8	6,7±1,3	6,7±2,0**
	Померлі		25,5±5,7*	23,6±9,7	24,0±9,6	24,0±9,6**
Енолаза (нг/мл)	Ті, що вижили	90±12	132±32,7*	94,4±11,9	97,3±22,7	90,6±8,6**
	Померлі		599±210*	846±315	850±314	850±314**

Примітка: * - $p < 0,05$ в порівнянні з контролем; ** - $p < 0,05$ в порівнянні з першими сутками

Таким чином, при СВПВ одночасно страждають системи як регулюючі функції організму так і виконавчі. В основі патогенезу патологічних реакцій лежить взаємно обтяжливий вплив порушення другого етапу гліколізу із звільненням енергії, що міститься в гліцеральдегідфосфаті, накопичення її у формі АТФ і таких факторів, як больова аферентація, крововтрата, удавлення судин легені і мозку, дихальна гіпоксія, інтоксикація.

Порушення починаються вже з шостої реакції гліколізу - окислення гліцеральдегідфосфату і приєднання до нього фосфорної кислоти, що призводить до утворення макроергічних зв'язків 1,3-дифосфогліцеринової кислоти і НАДН. При СВПВ незалежно від типу онкопатології спостерігається порушення співвідношення НАД / НАДН.

У сьомій реакції енергія фосфоефірного зв'язку, укладена в 1,3-дифосфогліцерату, витрачається на утворення АТФ на відміну від окисного фосфорилування (від електрохімічного градієнта іонів водню на мембрані мітохондрій), що також проявляється у вигляді порушення співвідношення АТФ / АДФ у онкологічних хворих.

При розвитку СВПВ до появи клінічної симптоматики дев'ята реакція гліколізу призводить до надмірного утворення макроергічних фосфоефірною зв'язку в складі фосфоенолпіруват, що в свою чергу призводить до збільшення концентрації АДФ і утворення піровиноградної кислоти і переходом її в лактат. Саме в цей момент ми бачимо у пацієнтів з СВПВ розвиток клінічних ознак даного стану.

Порівняльний аналіз отриманих результатів показав, що концентрація білка NSE у всіх групах знижувалася до четвертої доби в післяопераційному періоді з розвитком СВПВ. Концентрація нейронспецифічної енолази в групах з раком легені і раком молочної залози мала тенденцію до збільшення на 3-4 добу після розвитку СВПВ, в групі пацієнтів з саркомою м'яких тканин - навпаки знижувалася.

Однак, підвищений рівень NSE і ферменту енолази в сироватці був виявлений і у пацієнтів відразу в післяопераційному періоді і наростала з

розвитком СВПВ незалежно від типу онкопатології, а не тільки у пацієнтів з раком легені. Збільшення концентрації білка NSE і ферменту енолази викликається іншими причинами або можливо походять з тканин, розташованих поза головного мозку при гіпоксії пов'язаної з раком легені. Тому можна поставити під сумнів, що пряме пошкодження тканин головного мозку є єдиним джерелом виділення NSE. На наш погляд використання нейронспецифічної енолази і ферменту енолази для прогнозу розвитку СВПВ у онкологічних пацієнтів в післяопераційному періоді - доцільно і може привести до зниження летальних випадків при даній патології.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

З вдосконаленням оперативної, анестезіологічної техніки, успіх хірургічного лікування онкологічних хворих безпосередньо визначається комплексом супутньої патології та станом нейро-кардіо-гемодинаміки.

Поширеність порушень нейро-гемодинаміки склала від 4,8% до 8,1% в популяції чоловіків 20-54 років. Популяційне дослідження показало, що в структурі СВПВ населення працездатного віку домінують початкові і оборотні форми цереброваскулярної патології: транзиторні ішемічні атаки, початкові стадії. Вони були виявлені у 20% обстежених і відзначалися в 2,5 рази частіше у жінок, ніж у чоловіків.

Зростання захворюваності злоякісними пухлинами (перш за все на рак легені і пухлинами середостіння) призвело до того, що останні в наші дні виступають причиною 78-97% СВПВ. Решта випадків і раніше обумовлені головним чином хронічним фіброзним медіастинітом, хоча в останні роки зростає частота доброякісних тромбозів верхньої порожнистої вени (ВПВ), обумовлених тривалою катетеризацією і установкою електродів для постійної електрокардіостимуляції.

У числі більш рідкісних причин СВПВ описані рак щитовидної залози, первинні Лейоміосаркома і лімфома ВПВ, первинна амеланотична меланома середостіння, внутрішньосудинна метастатична меланома ВПВ, ангіосаркома правого передсердя, а з доброякісних причин - плазми-моцітоми запальної природи, доброякісна фіброзна мезотеліома плеври, саркоїдоз Бека, внутрішньосудинна ліпома ВПВ. Описано також внутрішньосудинне зростання інвазивної Тімом через просвіти вени тимуса і плечоголовної вени (ПГВ) в ВПВ і далі в праве передсердя.

З огляду на вищевказані дані: поширеність, частоту і ускладнення, пов'язані з СВПВ виникла необхідність в подальшому вивченні й розробці найважливіших питань даної проблеми.

Метою роботи стало підвищення ефективності лікування онкологічних хворих з синдромом верхньої порожнистої вени шляхом удосконалення методів діагностики та оптимізації способів інтенсивної терапії.

Для вирішення поставлених мети и завдання проведено клініко-фізіологічне обстеження та лікування 60 онкохворих у віці від 21 до 70 років и більше, в яких було діагностовано СВПВ та виконані оперативні втручання, направлені на декомпресію верхньої порожнистої вени з лімфодісекцією. Переважали чоловіки працездатного віку від 31 до 50 років (83,4%).

У 84,2% онкохворих найчастіше відмічався рак легень, 13% хвороби лімфопрліферативні пухлини, та 4,3% онкохворих інші пухлини. Найчастішою причиною виникнення синдрому верхньої порожнистої вени були хворі з раку лєні.

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

Характеристику тяжкості стану хворих за бальною системою АРАСНЕ-II наведено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Традиційна градація	АРАСНЕ-II, бали	Кількість онкохворих	
		абс.	%
Середньої тяжкості	до 10	25	19,8
тяжкий	25	15	49,1
Вкрай тяжкий	16	2	23,2
Термінальний	Більше 4	1	7,9

В стані середньої тяжкості надійшло 10 (19,8%) онкохворих з СВПВ, у тяжкому - 25 (49,1%), вкрай тяжкому - 16 (23,2%), термінальному - 4 (7,9%).

При аналізі змін між інтегральними шкалами APACHE II і SAPS II, та підвищеними концентраціями енолаза встановлена пряма залежність (коефіцієнт кореляції 0,90, 0,96 і 0,98 відповідно). Частка внесків в збільшення ризиків смертності при підвищенні концентрації Білка NSE > 12,0 мкг/л і енолаза > 150 нг/мл становить 11,8% і 14,0% відповідно, тоді як в поєднанні з «порогові» значення прогнозу летальності за шкалами збільшуються ризики до 26,6% і 34,2% відповідно, а сумою двох факторів становить 60,8%.

Нами 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 нами як ранній післяопераційний період адаптації.

Саме ранній післяопераційний період адаптації повинен бути використаний для проведення комплексу реанімаційних заходів та інтенсивної терапії, спрямованої на зниження ризику розвитку післяопераційних ускладнень.

При цьому розвиток функціональних та морфологічних змін у головному мозку, стінці міокарду, легень внаслідок реперфузії на тлі порушення мікро циркуляції та гіпоксії погіршував вплив та прогноз виживаності. Таким чином, СВПВ маніфестується не тільки дисфункцією кардіо-гемодинаміки у вузькому розумінні, а й глибокими змінами гомеостазу та нерідко ускладнює плин основного захворювання.

У онкологічних хворих з СВПВ основної групи вихідний рівень свідомості склав $11,5 \pm 2,7$ балів. На другу добу лікування рівень свідомості склав $12,1 \pm 2,3$ бали, з 3 по 7 добу відбувалося достовірне ($p < 0,05$) збільшення до $14,5 \pm 1,5$ балів.

У групі порівняння вихідний ступінь пригнічення свідомості був вірогідно ($p < 0,01$) вище і складав $7,8 \pm 2,5$ балів, залишаючись на цьому рівні до 3 доби - $7,5 \pm 1,5$ балів. З 3 по 7 добу, на лікування рівень свідомості вірогідно ($p < 0,05$) знижувався і складав - $6 \pm 1,5$ балів.

Таким чином, у онкологічних хворих основної групи на тлі проведення лікування прослідковується виразна позитивна динаміка відновлення рівня свідомості.

У онкологічних хворих основної групи тяжкість стану шкалою SOFA, у першу добу проведення лікування склала - $12,9 \pm 3,3$ балів з достовірним ($p < 0,05$) зниженням до 3 доби до $10,3 \pm 2,1$, а до 7 доби - до $7,1 \pm 2,3$ балів. Клінічно це характеризувалося стабілізацією стану, у першу чергу стабілізацією, починаючи з 2 доби, показників центральної гемодинаміки.

У онкологічних хворих групи порівняння тяжкість стану за шкалою SOFA у першу добу лікування була нижче в порівнянні з пацієнтами, що вижили - $10,1 \pm 2,3$ балів, але ці відмінності не були достовірними ($p > 0,05$). У динаміці вже із другої доби спостереження, на тлі лікування СВПВ, і у першу чергу показників гемодинаміки, відзначено достовірне ($p < 0,05$) поліпшення тяжкості стану до $9,5 \pm 2$ балів, а на 7 добу - до 11 ± 1 балів. При аналізі взаємозв'язку тяжкості стану за шкалою SOFA достовірні відмінності відзначаються із 2 доби спостереження, становлячи у хворих обстежуваних груп - $10,7 \pm 1,5$ і $11,5 \pm 2$ балів, відповідно ($p < 0,001$).

В основній групі онкологічних хворих з СВПВ, середній рівень систолічного артеріального тиску на момент початку лікування коригувався шляхом застосування інотропної і вазопресорної підтримки гемодинаміки у 95% хворих і складав $110,5 \pm 11,2$ мм рт. ст. На тлі проведення постійної інфузії добутаміну та нітрогліцерину в запропонованих дозах, стабілізації стану, зниження дозування інотропних препаратів з 3 доби відбувалося достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня систолічного артеріального тиску до $120,7 \pm 15,3$ мм рт. ст., а на 7 добу - до $125,8 \pm 15,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

У онкологічних хворих групи порівняння рівень систолічного артеріального

тиску у 1 добу спостереження був трохи вище- $120,3 \pm 10,1$ мм рт. ст. у порівнянні з основною, але ця різниця не була статистично значимою ($p > 0,05$). Надалі з 2 доби спостереження рівень систолічного артеріального тиску був вірогідно нижче в порівнянні з основної групи хворих ($p < 0,05$) і незначно варіював з тенденцією до гіпотензії $105,6 \pm 17,1$ мм рт. ст., що зажадало збільшення дозування інотропних препаратів, застосовуваних в 100% даної групи

Рівень середнього артеріального тиску в основній групі на момент початку лікування перебував на вищій границі норми і складав - $139,6 \pm 10$ мм. рт. ст. У динаміці, на тлі проведення комплексу інтенсивної терапії з 3 доби відзначено тенденцію до стабілізації показників середнього артеріального тиску до $125,5 \pm 10$ мм рт. ст., а на 7 добу до $122,6 \pm 15$ мм рт. ст.

Протягом усього періоду спостереження рівень середнього артеріального тиску у онкологічних хворих контрольної групи порівняння був вірогідно нижчим ($p < 0,05$), без тенденції до збільшення, незважаючи на збільшення доз інотропних препаратів і перебував у межах 115 ± 15 мм рт. ст. за весь період спостереження. Зниження значень СІ нижче критичного рівня (менш $3,0$ мл/хв/м²).

Повернення СІ до нормальних значень у онкологічних хворих основної групи відбувається на 2 добу ($3,9 \pm 0,15$ мл/хв/м²), і обумовлене як інотропним, так і хронотропним впливом, у той же час, починаючи з 3 доби, більший внесок у поліпшення об'ємного кровотока вносить відновлення інотропної функції серця. В свою чергу у онкологічних хворих групи порівняння значення СІ було вище вірогідно ($p > 0,05$) вище починаючи з 1 доби спостереження ($4,2 \pm 0,2$ мл/хв/м²).

Протягом усього періоду спостереження показники СІ були вірогідно нижче ($p > 0,001$) у порівнянні із контрольною групою, незважаючи на проведену кардіопротективну терапію.

Основою для інтенсивної терапії серцево-судинної недостатності були в нашій роботі одержувані дані про стан центральної гемодинаміки.

Поступове відновлення інотропної функції серця на тлі проведення лікування запропонованим методом, у онкологічних хворих з СВПВ основної групи дозволяє

тим самим стабілізувати показники кардіогемодинаміки.

Ретроспективний аналіз виділених симптомів і результати лабораторних показників NSE та ферментів гліколізу, гемодинаміки, дозволили виділити клінічні симптоми, які були характерними для перед та післяопераційного періоду хвороби з СВПВ.

Кардіогемодинаміка є основою, через яку реалізуються велика кількість органних недостатностей. У зв'язку з цим в першу чергу представимо динаміку показників, що характеризують серцево-судинну систему в ранньому післяопераційному періоді на тлі інтенсивної терапії. Показники артеріального тиску за період спостереження були в середньому в межах норми (табл.3.1). Стабільність гемодинаміки досягали інфузійно-трансфузійною терапією, застосуванням судинно активних і кардіотонічних препаратів. У всіх пацієнтів була помірна тахікардія, більш виражена в 1 добу після операції. Більш суттєві зміни виявили серед показників центральної гемодинаміки (табл.3.2). УО серця на всіх етапах дослідження залишався в межах норми у всіх пацієнтів і мало відрізнявся в групах. ХОС був вище норми у онкохворих після мультиорганної операцій на органах грудної клітини та середостіння в перші три доби і на 10 добу після операції. СІ був нижче норми на 5-7-у добу. ЗПСС протягом всього періоду спостереження залишався на рівні нижньої межі норми. До 3-х і після 10-х діб у пацієнтів відзначався гіпердинамічний тип кровообігу.

Найбільш значимі коливання гемодинаміки відбувались в групах де операції проводились на органах середостіння та органах грудної клітини, середні цифри АД систолічного $86 \pm 2,5$ мм.рт.ст при $p \leq 0,05$. Це пояснюється великими рефлексогенними зонами в яких відбувалось оперативне втручання. Група у яких оперативне втручання відбувалось на молочних залозах достовірно не відрізнялися та АД систолічне становило $132 \pm 3,7$ мм.рт.ст.

Центральний венозний тиск зростав у хворих з оперативним втручанням на органах середостіння та становив $95 \pm 3,7$ мм.вод.ст. при

$p \leq 0,05$, що пояснюється недостатністю правих відділів серця за рахунок зміни кровообігу та в результаті декомпресії в системі верхньої порожнистої вени в післяопераційному періоді.

У хворих, в яких оперативні втручання проводились на молочних залозах центральний венозний тиск становив $19 \pm 2,4$ мм.вод.ст $p \leq 0,05$, що пояснюється незначною гіповолемією в ранньому післяопераційному періоді.

Порушення кардіогемодинаміки були виявлені у середньому в 65% хворих впродовж усього періоду спостереження

Таким чином порушення кардіогемодинаміки у ранньому післяопераційному періоді протікає хвилеподібно з періодами підйому і пригнічення кровообігу. На 5-7 добу після операції відзначили пригнічення кровообігу в порівнянні з контрольною групою з достовірним зниженням СІ до 2,6-2,7 л / хв / м². Гіподинамічний тип кровообігу спостерігався у найбільш важких пацієнтів, що треба враховувати при ІТ. У лікуванні хворих після мультиорганної операцій слід прагнути переведення гіподинамічного типу кровообігу в нормо - або гіпердинамічних, для поліпшення перфузії тканин головного мозку на тлі тривалої гіпоперфузії, за рахунок СВПВ.

До операції хворі були обстежені клініко-інструментальними методами, клінічних проявів ішемічного ушкодження головного мозку не виявлено. За даними КТ вогнищ інфаркту головного мозку немає. Оскільки хворі мали СВПВ, що призводить до розвитку пошкоджень кровообігу мозку, кожному до операції було проведено біохімічне дослідження сироватки крові з визначенням рівня НСЕ і при значенні його в межах 19,0–43,0 мкг/л проводили аналіз маркерів гліколізу в еритроцитах – гліцерин-3-фосфатдегідрогенази та гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази. 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 схемою: цераксон 0,5–1,0 г двічі на добу

внутрішньовенно протягом 7 днів; кардіомагніл табл. – 75–150 мг/добу під контролем коагулограми; фраксипарин 0,3 мг підшкірно раз на добу; цитиколін 1000 мг/сутки в/в; магнію сульфат 25 % розчин 30 мл/добу.

Хворим без хронічної ішемії головного мозку призначали курс інтенсивної терапії за схемою: фраксипарин 0,3 мг підшкірно 1 раз на добу; корвітин 0,5 г + 50,0 мл фіз. розчину в/в краплинно; гліцин 20 мг / кг маси тіла (в середньому 1–2 г / добу) сублінгвально протягом 7 днів; пентоксифілін 400 мг 2 рази на добу.

Через 7 днів після терапії проведено дослідження біохімічних маркерів. Рівень НСЕ у хворих був підвищеним, що свідчило про наявність у хворих раку легені. Показники гліцерин-3-фосфатдегідрогенази та гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази увійшли у норму, що свідчило про відсутність ішемії головного мозку.

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. 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'єру. При цьому до системного кровообігу потрапляють нейрон-специфічні білки.

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.

В сукупності істотних ознак, достатньої для досягнення технічного результату, який полягає в можливості забезпечення ранньої діагностики хронічної ішемії мозку за допомогою визначення рівнів біохімічних маркерів НСЕ, гліцерин-3-фосфатдегідрогенази та ГАФД, значення яких є найбільш ранніми і в той же час достовірними ознаками гіпоксичних метаболічних змін у клітинах мозку.

Суть полягає в тому, 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.

Через 7 днів після терапії проведено дослідження біохімічних маркерів з отриманням результатів: НСЕ – підвищений до 26,5 мкг/л, а показники гліцерин-3-фосфатдегідрогенази (12,5 нмоль/хв.л), та гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (5,0 нмоль/хв.л.) знаходилися у нормі, що свідчило про відсутність ішемії головного мозку.

У хворих з раком молочної залози збільшення концентрації NSE було менш виражено, ніж у пацієнтів з раком легень та лімфопроліферативними пухлинами. У першу добу концентрація NSE у пацієнтів з раком молочної залози перевищувала вихідну в 2,4 рази, що достовірно нижче ($p = 0,02$), ніж у пацієнтів з іншою онкопатологією. На 2-4 добу концентрація білка знижувалася, але залишалася збільшеною в 1,5 рази порівняно з контролем.

Найбільше підвищення концентрації ферменту енолази відбувалося в групі хворих з раком легень. На першу добу концентрація ферменту в 3,8 рази була вищою за норму, на другу добу концентрація наростала і залишалася стабільно високою, до 4-х діб - значення перевищували норму в 4,5 рази.

У пацієнтів з патологією м'яких тканин онкологічного генезу, як і в інших групах пацієнтів з онкопатологією, концентрація енолази в першу добу була в 3,2 рази вище контрольної і зростала в подальшому, проте в

меншій мірі ніж у пацієнтів з раком легені і раку молочної залози, і на 3-4 добу не мала достовірних відмінностей від групи контролю.

Виходячи з отриманих даних порушення карді-огемодинаміки зустрічаються у 65% випадків. Переважає гіподинамічний тип кровообігу у хворих з СВПВ, з підвищенням ЦВТ до 120-130 мм.в/ст.

Ішемічне ушкодження мозку спостерігалось у 15 хворих, та у 10 без хронічного ушкодження головного мозку. Таким чином, концентрації нейронспецифічного білка і ферменту енолази в постопераційному періоді зазнають однотипні, односпрямовані зміни. Найбільш виражене збільшення НСЕ спостерігається у онкохворих з раком легені. 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.

Тісна кореляція порушень кардіогемодинаміки, змін НСІ і ферментів гліколізу свідчать про наявність ішемічних ушкоджень головного мозку, навіть без клінічних проявів.

Питання адекватної своєчасної корекції порушень центральної гемодинаміки є одним із ключових у лікуванні пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії. Передопераційна підготовка хворих з СВПВ насамперед включає заходи, що забезпечують підвищення безпеки оперативного втручання і сприятливий перебіг процесу в найближчому післяопераційному періоді.

Одним з найважливіших компонентів передопераційної підготовки хворих вважається корекція наявних порушень серцево-судинної системи, пов'язаних з основним і супутніми захворюваннями, віковими змінами. До операції важливо оцінити компенсаторні можливості системи кровообігу в цілому і різних її ланок для того, щоб диференційовано проводити передопераційну підготовку скорочувальної здатності міокарда, змін судинної системи в цілому (наявність артеріальної гіпертензії, судинний

парез) і в окремих її ланках (мале коло кровообігу, системи судин серця і мозку).

Така лікувальна тактика зводилася до звичайної інфузійної терапії в обсязі фізіологічних потреб з відшкодуванням патологічних втрат, і не враховувала високу ймовірність розвитку гемодинамічних ускладнень.

У запропонованому нами методі 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 добутаміну та нітрогліцерину, дозволяє 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.

Інтенсивною терапією церебральних та кардіогемодинамічних порушень при синдромі верхньої порожнистої вени в онкологічних хворих, виконують таким чином.

Отже, дані свідчать про ефективність інтенсивної терапії церебральних та кардіогемодинамічних порушень при синдромі верхньої порожнистої вени

в онкологічних хворих, і підтверджують зменшення частоти церебральних та кардіогемодинамічних порушень.

Таким чином, використання алгоритму діагностики та інтенсивної терапії, дозволяє:

1. Стабілізувати систолічний і діастолічний АТ та показники енолази; збільшити ХОС; знизити ЦВТ, тиск в легеневій артерії; поліпшити мозковий і периферичний кровообіг та зменшити явища серцевої недостатності.

2. Знизити ризик виникнення та розвитку церебральних та кардіогемодинамічних порушень в передопераційному та післяопераційному періоді на 65%.

3. Поліпшити результати лікування пацієнтів із поєднаною онкологічною і кардіологічною патологією.

Розвиток синдрому верхньої порожнистої вени у пацієнтів з онкопатологією в післяопераційному періоді запускає механізми загибелі нервових клітин за рахунок активізації некрозу і апоптозу, а також порушення процесів гліколізу на рівні дев'ятої реакції. Дев'ята реакція каталізується ферментом енолаза, при цьому 2-фосфогліцеріновою кислотою в результаті відщеплення молекули води переходить в фосфоенолпіроградну кислоту (фосфоенолпіруват), а фосфатний зв'язок в положенні 2 стає високоенергійною. Розвивається генералізована аутоімунізація до структурних компонентів нервової тканини при відносно мінімальних клініко-діагностичних проявах.

Підвищення концентрації ферменту енолази у тих, що вижили з СВПВ, не перевищувала 1,5 рази, в той час як у пацієнтів з летальним результатом СВПВ відзначалося достовірне ($p < 0,005$) підвищення концентрації від 4,5 до 9 разів.

У групі пацієнтів з саркомою м'яких тканин і розвитком СВПВ в післяопераційному періоді як у тих, що вижили, так і померлих, концентрація білка NSE і ферменту енолази на першу добу підвищувалася в 2,7 рази з наступним зниженням, однак була достовірно вище норми в порівнянні з

групою контролю і достовірно нижче ніж у пацієнтів з раком легені і раком молочної залози, залишались збільшеною на 4 добу.

Порівняльний аналіз отриманих результатів показав, що концентрація білка NSE у всіх групах знижувалася до четвертої доби в післяопераційному періоді з розвитком СВПВ. Концентрація нейронспецифічної енолази в групах з раком легені і раком молочної залози мала тенденцію до збільшення на 3-4 добу після розвитку СВПВ, в групі пацієнтів з саркомою м'яких тканин - навпаки знижувалася.

Однак, підвищений рівень NSE і ферменту енолази в сироватці був виявлений і у пацієнтів відразу в післяопераційному періоді і наростала з розвитком СВПВ незалежно від типу онкопатології, а не тільки у пацієнтів з раком легені. Збільшення концентрації білка NSE і ферменту енолази викликається іншими причинами або можливо походять з тканин, розташованих поза головного мозку при гіпоксії пов'язаної з раком легені. Тому можна поставити під сумнів, що пряме пошкодження тканин головного мозку є єдиним джерелом виділення NSE. На наш погляд використання нейронспецифічної енолази і ферменту енолази для прогнозу розвитку СВПВ у онкологічних пацієнтів в післяопераційному періоді - доцільно і може привести до зниження летальних випадків при даній патології.

Найбільш значущі коливання гемодинаміки відбувалися в групах де операції проводилися на органах середостіння та органах грудної клітини. Середні цифри АТ систолічного $86 \pm 2,5$ мм.рт.ст. при $p \leq 0,05$. Це пояснюється великими рефлексогенними зонами, в яких відбувалося оперативніше втручання. Група, у якій оперативніше втручання відбувалося на молочних залозах достовірно не відрізнялися та АТ систолічне становило $132 \pm 3,7$ мм.рт.ст.

Центральний венозний тиск зростав у хворого при оперативному втручанні на органах середостіння та стає $95 \pm 3,7$ мм.вод.ст. при $p \leq 0,05$, що пояснюється недостатністю правих відділів серця за рахунок зміни кровообігу та в результаті декомпресії в системі верхньої порожнистої вени в

післяопераційному періоді.

У хворих, в яких оперативні втручання проводились на молочних залозах, центральний венозний тиск стає $19 \pm 2,4$ мм.вод.ст $\leq 0,05$, що пояснюється незначною гіповолемією в ранньому післяопераційному періоді.

Порушення кардіогемодинаміки були виявлені у середньому в 65% хворих впродовж всього періоду спостереження.

З метою визначення ішемічних пошкоджень головного мозку при СВПВ, нами була запропонована методика діагностики. Оскільки хворі мали СВПВ, що призвело до розвитку пошкоджень кровообігу мозку, кожному до операції було проведено біохімічне дослідження сироваткою крові з визначенням рівня НСЕ і при значенні його в межах 19,0-43,0 мкг/л проводили аналіз маркерів гліколізу в еритроцитах-гліцерин-3-фосфатдегідрогеназі та гліцеральдегід-3 фосфатдегідрогеназі. При значенні гліцерин-3-фосфатдегідрогеназі понад 14,0 нмоль/хв.л., а гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназі понад 6,0 нмоль / хв.л визначили діагноз хронічної ішемії головного мозку.

Далі хворим з наявністю хронічної ішемії головного мозку призначали курс інтенсивної терапії за схемою: цераксон - 0,5-1,0 г двічі на добу внутрішньовенно протягом 7 днів; кардіомагніл табл. - 75-150 мг/добу під контролем коагулограми; фраксипарин - 0,3 мг підшкірно раз на добу; цитіколін -1000 мг/добу внутрішньовенно; магнію сульфат 25% розчин 30 мл/добу.

Хворим без хронічної ішемії головного мозку призначали курс інтенсивної терапії за схемою: фраксипарин - 0,3 мг підшкірно 1 раз на добу; корвітін - 0,5 г + 50,0 мл фіз. розчин внутрішньовенно краплина; гліцін - 20 мг/кг маси тіла (в середньому 1-2 г/добу) сублінгвально протягом 7 днів; пентоксифілін - 400 мг 2 рази на добу.

Також 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 добутаміну та нітрогліцерину, дозволило зменшити та попередити виникнення церебральних та кардіогемодинамічних порушень, тим самим підготувати хворого до оперативного втручання.

Через 7 днів після терапії проведено дослідження біохімічних маркерів. Рівень НСЕ у хворих був підвищеним, що свідчило про наявність у хворого раку легені. Показники гліцерин-3-фосфатдегідрогенази та гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази увійшли у норму, що свідчило про відсутність ішемії головного мозку.

Незалежно від характеру онкопатології в післяопераційному періоді концентрація нейронспецифічних білків в сироватці крові зазнавала однотипні зміни. Як витікає із наведених даних, в групі пацієнтів з раком молочної залози максимальне значення концентрації білка NSE відзначається на першу добу пошкодження з подальшим зниженням до четвертої доби після оперативного втручання. Найбільш значне збільшення концентрації білка NSE було у пацієнтів з раком легені. Концентрація білків у першу добу перевищувала показники контрольної групи в 3,1 рази. На четверту добу вона трохи знижувалася, проте перевищувала контрольні значення в 2,7 рази.

У хворих з раком молочної залози збільшення концентрації NSE було менш вираженим, ніж у пацієнтів з раком легені та м'якотканинних саркомах. У першу добу концентрація NSE у пацієнтів з раком молочної залози перевищувала вихідну в 2,4 рази, що достовірно нижче ($p = 0,02$), ніж у пацієнтів з іншою онкопатологією. На 2-4 добу концентрація білка

знижувалася, але залишалася збільшеною в 1,5 рази порівняно з контролем.

Найбільше підвищення концентрації ферменту енолаза відбувалося в групі хворих з раком легень. На першу добу концентрація ферменту в 3,8 рази була вищою за норму, на другу добу концентрація наростала і залишалася стабільно високою до 4-х діб - значення перевищували норму в 4,5 рази.

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. Найбільш вираженим збільшення концентрації нейронспецифічних білків спостерігається у онкохворих з раком легень.

З метою поліпшення діагностики та інтенсивної терапії у хворих на СВПВ нами було запропоновано алгоритм діагностики та інтенсивної терапії у хворих на СВПВ, що дало змогу поліпшити діагностику хронічної ішемії мозку у хворих з СВПВ в 1,8 рази а виживаність в 1,4 рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих с СВПВ рекомендовано використовувати диференційну діагностику з дрібноклітинним раком легені та ішемії мозку за допомогою 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).

2. Рекомендовано використання розробленого нами алгоритму діагностики та 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, що забезпечує стабілізацію гемодинаміки та зниження ушкодження мозку в 1,7 рази.

3. У хворих із встановленим ішемічним пошкодженням головного мозку при СВПВ рекомендовано до інтенсивної терапії включити судинорозширюючі препарати; антиагреганти; ангіопротектори; ноотропні препарати; антикоагулянти; гормональні.

4. У хворих з СВПВ в післяопераційному періоді рекомендовано переведення гіподинамічного типу кровообігу в нормо- або гіпердинамічний для поліпшення перфузії тканин головного мозку на тлі тривалої гіперперфузії за рахунок СВПВ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abe K., Akata S., Ohkubo Y. et al. Venous hemangioma of the mediastinum. *Eur Radiol* 2011; 11: 73-75.
2. Nguyen NP, Borok TL, Welsh J, Vinh-Hung V. Safety and effectiveness of vascular endoprosthesis for malignant superior vena cava syndrome. *Thorax* 2012;64:174e8.
3. Lepper PM, Ott SR, Hoppe H, et al. Superior vena cava syndrome in thoracic malignancies. *Respir Care* 2011;56:653e66. [3]
4. Herscovici R, Szyper-Kravitz M, Altman A, et al. Superior vena cava syndrome: changing etiology in the third millennium. *Lupus* 2012;21:93e6.
5. Проценко С.А., Новик А.В. Синдром верхней полой вены. *Практическая онкология*. 2013; 7(2): 108—12.
6. Canales JF, Cardenas JC, Dougherty K, et al. Single center experience with percutaneous endovascular repair of superior vena cava syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;77:733e9.
7. Gray B. Is stenting for superior vena cava syndrome supercalifragilisticexpialidocious? *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:740e1.
8. Li WD, Yu HY, Qian AM, Rong JJ, Zhang YQ, Li XQ. Risk factors for and causes and treatment of recurrence of inferior vena cava type of Budd-Chiari syndrome after stenting in China: a retrospective analysis of a large cohort. *Eur Radiol*. 2016;(July) [Epub ahead of print].
9. Lanciego C, Pangua C, Chacon JJ, et al. Endovascular stenting as the first step in the overall management of malignant superior vena cava syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2012;193:549e58.
10. Li T, Zhang WW, Bai W, Zhai S, Pang Z. Warfarin anticoagulation before angioplasty relieves thrombus burden in Budd-Chiari syndrome caused by inferior vena cava anatomic obstruction. *J Vasc Surg*. 2011;521:242e5. 4.

11. Kucukay F, Akdogan M, Bostanci EB, Ulus AT, Kucukay MB. Percutaneous transluminal angioplasty for complete membranous obstruction of suprahepatic inferior venacava: long-term results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;(June) [Epub ahead of print].
12. Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О., Давыдов Н.И., Малаев Г.Г., Карселадзе А.И., Совелов Н.А. Новообразования вилочковой железы. Обзор литературы. *Сибирский онкологический журнал*. 2012; 25(1): 75—84.
13. Мачаладзе З.О. Опухоли средостения: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2010.
14. Розенштраух Л.С., Рыбакова Л.И., Виннер М.Г. Рентгенодиагностика органов дыхания. М.; 2014.
15. Taylor GA, Miller HA, Standen JR, Harrison AW. Bypassing the obstructed superior vena cava with a subcutaneous long saphenous vein graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 68(2):237-40.
16. Turina M. [Surgical diseases of the superior vena cava]. *Helv Chir Acta* 2011; 54(5):611-6.
17. Амлаев, К.Р. Некоторые вопросы профилактики онкозаболеваний и повышения качества жизни пациентов онкологического профиля / К.Р. Амлаев, А.А. Койчуев, М.Г. Гевандова, З.Д. Махов //Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012. Том 14. №5(2). С.512- 517, автора – 0,052 п.л.
18. Амлаев, К.Р. Рак легких и молочной железы: эпидемиологические, диагностические, реабилитационные аспекты (обзор) /К.Р. Амлаев, А.А. Койчуев, З.Д. Махов, С.М. Койчуева//Научная мысль Кавказа. 2012. №4. С. 103-110, автора – 0,093 п.л.
19. Magnan PE, Thomas P, Giudicelli R, Fuentes P, Branchereau A. Surgical reconstruction of the superior vena cava. *Cardiovasc Surg* 2009; 2(5):598-604.

20. Puglionisi A, Picciocchi A, D'Ugo DM, Bruni V, Lemmo GM. Venous involvement by follicular carcinoma of the thyroid gland. *Ital J Surg Sci* 2011; 16(2):133-7.

21. Манцырев Е.О. Комбинированное лечение больных немелкоклеточным раком легкого III стадии / Е. О. Манцырев, А. В. Важенин, А. А. Лукин и др. // Вестник Челябинского государственного педагогического университета – Челябинск: ЧГПУ, 2009. – С. 327-336.

22. Миронченко М.Н. Комбинированные операции – этап радикального лечения местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого / М.Н. Миронченко, А.В. Важенин, Е.О. Манцырев и др. // Материалы I международной (VIII итоговой) научно-практической конференции молодых ученых. – Челябинск: ЧелГМА, 2011. – С.152.

23. Манцырев Е. О. Комбинированное лечение с расширенными операциями местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого II-III A стадии / Е. О. Манцырев, А. В. Важенин, А. А. Лукин и др. // Инновации в онкологической практике. 65 лет онкологической службе Алтайского края: материалы Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием/ под ред. А.Ф.Лазарева. - Барнаул, 2011. – С. 245-246.

24. Манцырев Е.О. Лимфодиссекция в комбинированном лечении больных немелкоклеточного рака легкого IIIA(N2) стадии / Е.О. Манцырев, А.В. Важенин, О.А. Гладков и др. // Сборник материалов научно-практического форума с международным участием «Современные технологии в диагностике и лечении больных злокачественными новообразованиями» - Челябинск, 2013 – С. 63-64.

25. Spaggiari L, Regnard JF, Nottin R et al. Leiomyosarcoma of the superior vena cava. *Ann Thorac Surg* 2010; 62(1):274-6.

26. Tovar-Martin E, Tovar-Pardo AE, Marini M, Pimentel Y, Rois JM. Intraluminal leiomyosarcoma of the superior vena cava: a cause of superior vena cava syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009; 38(1):33-5.

27. Nomori H, Nara S, Morinaga S, Soejima K. Primary malignant lymphoma of superior vena cava. *Ann Thorac Surg* 2014; 66(4):1423-4.
28. Shishido M, Nagao N, Miyamoto K. [Mediastinal amelanotic melanoma presenting as superior vena cava syndrome]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 2013; 35(2):240-4.
29. Blanco P, Ly S, Beylot Barry M et al. Surgical treatment of an endovascular metastatic melanoma of the superior vena cava. *Dermatology* 2012; 199(2):156-7.
30. Benyass A, Boulahya A, Aithoussa M et al. [Angiosarcoma of the right atrium. Presentation of a surgically treated case and comparison with data of the literature]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2012; 46(10):674-8.
31. Brachet A, Thevenet F, Gilly FN et al. [Inflammatory pseudotumor of the superior vena cava: rare etiology of mediastinal tumor]. *Ann Chir* 2014; 47(2):170-3.
32. Gomez Huelgas R, Martin Villasclaras JJ, Ruiz Morales MJ, Guijarro Merino R, Benitez Domenech A, Campos J. [A superior vena cava syndrome secondary to a pleural fibrous mesothelioma]. *Arch Bronconeumol* 2014; 30(5):269-71.
33. Sato S, Hirano J, Itsubo K, Mashiko K, Nakano M, Kurosawa H. [Intravascular invasion of a thymoma from the thymic vein to the right atrium--a case report]. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 2011; 44(7):998-1002.
34. Minato N, Rikitake K, Ohnishi H, Takarabe K, Ishida H. Invasive thymoma with intracaval growth extending and directly invading the right atrium. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2012; 40(6):915-7.
35. Le Roux BT. The presentation of bronchial carcinoma. *Scott Med J* 1968; 13(2):31-7.
36. Stanford W, Doty DB. The role of venography and surgery in the management of patients with superior vena cava obstruction. *Ann Thorac Surg* 2012; 41(2):158-63.

37. Robinson I, Jackson J. New approach to superior vena caval obstruction. *BMJ* 2011; 308(6945):1697-9.
38. Dartevelle PG, Chapelier AR, Pastorino U et al. Long-term follow-up after prosthetic replacement of the superior vena cava combined with resection of mediastinal-pulmonary malignant tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 102(2):259-65.
39. Taylor GA, Miller HA, Standen JR, Harrison AW. Bypassing the obstructed superior vena cava with a subcutaneous long saphenous vein graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 68(2):237-40.
40. Gomes MN, Hufnagel CA. Superior vena cava obstruction: a review of the literature and report of 2 cases due to benign intrathoracic tumors. *Ann Thorac Surg* 2011; 20(3):344-59.
41. Bergeron P, Reggi M, Jausseran JM et al. [Our experience with surgery of the superior vena cava]. *Ann Chir* 2012; 39(7):485-91.
42. Perez CA, Presant CA, Van Amburg AL 3rd. Management of superior vena cava syndrome. *Semin Oncol* 2014; 5(2):123-34.
43. Hoak BA, Chapman J, Tiley E, Boland JP. Quick and easy management of superior vena caval syn-drome. *Am Surg* 2011; 52(11):622-3.
44. Parish JM, Marschke RF Jr, Dines DE, Lee RE. Etiologic considerations in superior vena cava syn-drome. *Mayo Clin Proc* 1981; 56(7):407-13.
45. Fujiwara Y, Cohn LH, Adams D, Collins JJ Jr. Use of Gortex grafts for replacement of the superior and inferior venae cavae. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 67(5):774-9.
46. Heydorn WH, Zajtchuk R, Miller J, Schuchmann GF. Gore-Tex grafts for replacement of the superior vena cava. *Ann Thorac Surg* 2009; 23(6):539-44.
47. Heydorn WH, Geasling JW, Moores WY, Lollini LO, Gomez AC. Changes in the manufacture of ex-panded microporous polytetrafluoroethylene:

effects on patency and histological behavior when used to replace the superior vena cava. *Ann Thorac Surg* 2010; 27(2):173-7.

48. Vishnevskii AA, Adamian AA, Khariton AS, Mazhorov VA. [Jugular-femoral shunting in the vena cava superior syndrome]. *Grudn Khir* 2011; (5):57-62.

49. Pokrovskii AV, Klioner LI, Kazakov EN, Ansatarov EA. [Surgery in the superior vena cava syndrome using semibiological prostheses]. *Grudn Khir* 1914; 12(5):3-8.

50. Graham A, Anikin V, Curry R, McGuigan J. Subcutaneous jugulofemoral bypass: a simple surgical option for palliation of superior vena cava obstruction. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2008; 36(6):615-7.

51. Lome LG, Bush IM. Resection of the vena cava for renal cell carcinoma: an experimental study. *J Urol* 2010; 107(5):717-9.

52. Bacha EA, Chapelier AR, Macchiarini P, Fadel E, Darteville PG. Surgery for invasive primary medi-astinal tumors. *Ann Thorac Surg* 2013; 66(1):234-9.

53. Doty DB, Baker WH. Bypass of superior vena cava with spiral vein graft. *Ann Thorac Surg* 2012; 22(5):490-3.

54. Doty DB. Bypass of superior vena cava: Six years' experience with spiral vein graft for obstruction of superior vena cava due to benign and malignant disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 83(3):326-38.

55. Doty DB, Doty JR, Jones KW. Bypass of superior vena cava. Fifteen years' experience with spiral vein graft for obstruction of superior vena cava caused by benign disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 99(5):889-95; discussion 895-6.

56. Lee AW, Reed CE, Kratz JM. Superior vena cava bypass: use of the azygos vein. *Ann Thorac Surg* 2008; 46(6):686-7.

57. Zembala M, Kustrzycki A, Ostapczuk S et al. Pericardial tube for obstruction of superior vena cava by malignant teratoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91(3):469-71.

58. Lemmer JH Jr, Behrendt DM, Beekman RH, Hernandez RJ. Pedicled right atrial-pericardial tissue conduit for bypass of the obstructed superior vena cava in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 98(3):417-20.
59. Shimizu N, Date H, Moriyama S, Ando A, Teramoto S. Reconstruction of the superior vena cava in patients with mediastinal malignancies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 5(11):575-8.
60. Dartevelle P, Levasseur P, Rojas A, Pouliquen E, Le Brigand H, Merlier M. [Replacement of the superior vena cava with PTFE prostheses. Apropos of 12 cases]. *Chirurgie* 2012; 108(8):671-7.
61. Dartevelle P, Chapelier A, Navajas M et al. Replacement of the superior vena cava with polytetra-fluoroethylene grafts combined with resection of mediastinal-pulmonary malignant tumors. Report of thirteen cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 94(3):361-6.
62. Spaggiari L, Regnard JF, Magdeleinat P, Jauffret B, Puyo P, Levasseur P. Extended resections for bronchogenic carcinoma invading the superior vena cava system. *Ann Thorac Surg* 2010; 69(1):233-6.
63. Charnsangavej C, Carrasco CH, Wallace S et al. Stenosis of the vena cava: preliminary assessment of treatment with expandable metallic stents. *Radiology* 2012; 161(2):295-8.
64. Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Степаненко А.Б. и др. Комбинированная операция при гемангиоме переднего средостения. *Хирургия* 2008; 6: 73-75
65. Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С. и др. Сочетанное хирургическое лечение онкологических больных с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями при опухолевых поражениях легких и средостения. *Хирургия* 2010; 8: 4-11.
66. Мачарашвили Л.Е., Современные методы диагностики и хирургического лечения первичных редких внутригрудных опухолей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Тбилиси 2012.

67. Побегалов Е.С. Диагностика и хирургическое лечение опухолей и кист средостения. Новый хир арх 2012; 1: 6.
68. Порханов В.А., Поляков И.С., Бодня В.Н. и др. Современные аспекты лечения пациентов с верхушечным раком легкого. Грудная и сердечно-сосуд хир 2008; 1: 46-52.
69. Тарасов В.А., Побегалов Е.С., Ставроветский В.В. и др. Протезирование верхней полой вены при злокачественных опухолях груди: обзор литературы и опыт 33 операций. http://docpes.narod.ru/Articles/SVCS_rus.pdf.
70. Шашин С.А. К вопросу о пластике магистральных сосудов аутоотканями. Кардиология и сердечно-сосуд хир 2010; 1: 25-27.
71. Abe K., Akata S., Ohkubo Y. et al. Venous hemangioma of the mediastinum. Eur Radiol 2011; 11: 73-75.
72. Anderson R.P., Li W.I. Segmental replacement of superior vena cava with spiral vein graft. Ann Thorac Surg 2013; 36: 85-88.
73. Bacha E.A., Chapelier A.R., Macchiarini P. et al. Surgery for invasive primary mediastinal tumors. Ann Thorac Surg 2014; 66: 234-239.
74. Bergeron P., Guennaoui T., Henric A. et al. Primary surgical resection of tumors of the anterior mediastinum. Ann Chir 2016; 47: 167-169.
75. Cohen A.J., Chamberlain D.W., McKneally M.F. et al. Anterior mediastinal mass. Chest 2011; 103: 1577-1578.
76. Cohen A.J., Sbaschnig R.J., Hochholzer L. et al. Mediastinal hemangiomas. Ann Thorac Surg 2009; 43: 656-659.
77. Darteville P.G., Chapelier A.R., Pastorino U. et al. Long-term follow-up after prosthetic replacement of the superior vena cava combined with resection of mediastinal-pulmonary malignant tumors. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 102: 259-265.
78. Darteville P., Macchiarini P., Chapelier A. Technique of superior vena cava resection and reconstruction. Chest Surg Clin N Am 2005; 5: 345-358.

79. Davis J.M., Mark G.J., Greene R.B. Blood vascular tumors of the mediastinum. *Radiology* 2008; 126: 581-587.
80. De Perrot M., Fadel E., Mussot S. et al. Resection of locally advanced (T4) non small cell lung cancer with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1691-1696.
81. Gómez-Caro A., Martínez E., Rodríguez A. et al. Cryopreserved Arterial Allograft Reconstruction After Excision of Thoracic Malignancies. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1753-1761.
82. Gonzalez-Fajardo J.A., Garcia-Yuste M., Florez S. et al. Hemodynamic and cerebral repercussions arising from surgical interruption of the superior vena cava. Experimental model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 107: 1044-1049.
83. Le Roux B.T. The presentation of bronchial carcinoma. *Scott Med J* 2008; 13: 31-37.
84. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e669Se90S.
85. Lome L.G., Bush I.M. Resection of the vena cava for renal cell carcinoma: an experimental study. *J Urol* 2012; 107: 717-719.
86. Ohta M., Hirabayasi H., Shiono H. et al. Surgical resection for lung cancer with infiltration of the thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 804-808.
87. Park B.J., Bacchetta M., Bains M.S. et al. Surgical management of thoracic malignancies invading the heart or great vessels. *Ann Thorac Surg* 2014; 78: 1024-1030.
88. Piccione Jr.W, Faber L.P., Warren W.H. Superior vena caval reconstruction using autologous pericardium. *Ann Thorac Surg* 2010; 50: 417-419.

89. Rendina E.A., Venuta F., De Giacomo T. et al. Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 117: 225-233.
90. Shen K.R., Meyers B.F., Lerner J.M. et al. Special Treatment Issues in Lung Cancer, *Chest* 2015; 132: 290-305.
91. Shiraishi T., Shirakusa T., Miyoshi T. et al. Extended resection of T4 lung cancer with invasion of the aorta: is it justified? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 53: 375-379.
92. Solli P., Spaggiari L., Grasso F. et al. Double prosthetic replacement of pulmonary artery and superior vena cava and sleeve lobectomy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 20: 1045-1048.
93. Suzuki K., Asamura H., Watanabe S. et al. Combined resection of superior vena cava for lung carcinoma: prognostic significance of patterns of superior vena cava invasion. *Ann Thorac Surg* 2014; 78: 1184-1189.
94. Taylor G.A., Miller H.A., Standen J.R. et al. Bypassing the obstructed superior vena cava with a subcutaneous long saphenous vein graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 68: 237-40.
95. Thomas P., Magnan P.E., Moulin G. et al. Extended operation for lung cancer invading the superior vena cava. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 177-182.
96. Ulicny K.S., Schmelzer V., Flege J.B. et al. Concomitant cardiac and pulmonary operation: the role of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2012; 4: 289-295.
97. Yahalom J. Oncologic Emergencies: Section 1: Superior Vena Cava Syndrome. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia 2005.
98. Шестопалова І. М. Терапевтична підготовка пацієнтів до оперативного лікування в онкохірургії / І. М. Шестопалова, Л. В. Лактіонова // *Клінічна практика*. - 2013. - № 3 (15). - С. 73-79.
99. Суслина З. А. Судинні захворювання головного мозку. Епідеміологія. Основи профілактики / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин, Н. В. Верещагін. - М.: МЕДпресс-інформ, 2013. - 352 с.

100. Thoracoscopic segmentectomy with intraoperative evaluation of sentinel nodes for stage I non-small cell lung cancer / T. Moroga [et al] // Ann Thorac Cardiovasc surg. - 2012. - Vol. 18(2).

101. Tot, T. Cost-benefit analysis of using large-format histology sections in routine diagnostic breast care / T. Tot // Breast. - 2010 Aug. - Vol 19(4). - P. 284-288.

102. Алексеева, И. В. Многофакторный анализ при дифференциальной диагностике узловой формы периферического рака легкого: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17, 14.01.12 / И. В. Алексеева; ГОУВПО "Алтайский государственный медицинский университет". - Барнаул, 2010. - 23 с.

103. Виноградова А. Н. Комплексная лучевая диагностика бронхопальвеолярного рака: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.19, 14.00.14 / А. Н. Виноградова; Рос. науч. центр рентгенорадиологии МЗ РФ. - Москва, 2008. - 20 с.

104. Волков, С. М. Оценка эффективности и пути совершенствования хирургии немелкоклеточного рака легкого : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.14 / С. М. Волков; ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН». - М., 2013. - 30 с.

105. Давыдов, М. И. Современные проблемы оказания онкологической помощи в Российской Федерации: презентация / М. И. Давыдов // VIII съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии (Казань, 16-18 сент. 2014 г.).

106. Ергнян, С. М. Особенности роста и метастазирования рака нижних долей легких и их влияние на тактику хирургического лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.14 / С. М. Ергнян; С.-Петерб. гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова. - СПб., 2014. - 25 с.

107. Комарова, Е. Ф. Патогенетические аспекты злокачественных новообразований легкого: дис. ... д-ра биол. наук : 14.01.12 / Е. Ф.

Комарова; Ростов. науч.- исслед. онкол. ин-т. - Ростов-н/Д, 2011. - 51 с.

108. Компьютер-ассистированная диагностика узловых образований в легких / С. А. Хоружик [и др.] // Вопросы онкологии. - 2011. - № 1. - С. 25-35.

109. Кутлук, Т. Социальная значимость онкологических заболеваний : презентация / Т. Кутлук // VIII съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии (Казань, 16-18 сент. 2014 г.).

110. Точило С. А. Застосування інвазивного моніторингу гемодинаміки у пацієнта з кардіогенний шоком / С. А. Точило, Ю. Г. Никифорова, М. В. Резніков // Проблеми здоров'я та екології. - 2015. - №2 (44). - С. 90-94.

111. Владика А. С. Інфузійна терапія при критичних станах / А. С. Владика, В. В. Суслов, О. А. Тарабрин. - К. : Логос, 2010. - 274 с.

112. Єременко А. А. Застосування добутаміну в клінічній практиці / А. А. Єременко // Атмосфера. Новини кардіології. - 2009. - № 3. - С. 31-34.

113. Гіляров М. Ю. Застосування добутаміну в кардіологічній практиці / М. Ю. Гіляров // Рациональна фармакотерапія в кардіології. - 2008. - № 5. - С. 67-70.

114. Лучевая диагностика органов грудной клетки: нац. рук. / гл. ред. С. К. Терновой, В. Н. Троян, А. И. Шехтер ; АСМОК. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 584 с.

115. Рак легкого: 25-летний опыт хирургического и комбинированного лечения / А. Ю. Добродеев [и др.] // Вопросы онкологии. - 2010. - № 2. - С. 201-205.

116. Анестезіологія и реаніматологія. Частина 2, учбово-методичний посібник/ Е. В. Нікітіна, А. Н. Мамась, В. Я. Родіонов та інші – Вітебськ : ВГМУ, 2016. – 329 с.

117. Стаднік С. М. Гостра ішемія мозку в клініці кардіологічної реанімації та інтенсивної терапії: фактори розвитку, прояви, наслідки та застосування нейропротективної терапії : автореф. дис. ... канд. мед. наук :

14.01.15 / С. М. Стаднік; Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. – К., 2012. – 20 с.

118. Псевдотромбоз верхньої полої вени як прояв кризи легеневої гіпертензії після створення верхнього двонаправленого каво-пульмонального анастомозу / А. А. Морозов, А. К. Латипов, А.В. Василець та ін. // Артеріальна гіпертензія. - 2015. - Т. 21, № 1. - С. 89-92.

119. Ахобеков А. А. Додаткова ліва верхня порожниста вена у пацієнтки з синдромом слабкості синусит-вого вузла / А. А. Ахобеков, Т. І. Копаліані // Бюл. мед. інтернет-конференцій. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 350–352.

120. Гемодинамічна корекція вроджених вад серця з одношлунковою гемодинамікою в поєднанні з двосторонньою верхньою порожнистою веною / В. П. Подзолков, М. М. Зеленікін, І. А. Юрлов і ін. // Бюл. НЦССХ ім. А. Н. Бакулева РАМН. Серцево-судинні захворювання. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 17–26.

121. Випадок успішного ендovasкулярного лікування оклюзії верхньої порожнистої вени у пацієнтки з синдромом верхньої порожнистої вени / М. А. Сокольская, Л. А. Бокерія, Б. Г. Алекян і ін. // Бюл. НЦССХ ім. А. Н. Бакулева РАМН. Серцево-судинні захворювання. – 2012. – Т. 13, № S3. – С. 80.

122. Клінічний досвід проведення сімультанних операцій у хворих з серцево-судинною вадою і злякисними новоутвореннями інших органів [Електронний ресурс] / І. В. Шумаков, В. Г. Кім, С. В. Краснов і ін. // Укр. КАЗНМУ. – 2013. – № 3. – Режим доступу : <http://kaznmu.kz/press/2013/03/13>. – Назва з екрана.

123. Прогностичне значення змішаного нестабільного типу гемодинаміки в ранньому післяопераційному періоді у онкологічних хворих / Е. Г. Беляєв, М. В. Петрова, С. Л. Швирьов, Т. В. Зарубіна // Укр. Рос. наукового центру рентгенорадіології МОЗ Росії. – 2014. – № 1. – С. 2.

124. Сидорак А. Д. Інтраопераційні ускладнення в хірургії аневризми дистальних сегментів передньої мозкової артерії / А. Д. Сидорак, В. В. Мороз, О. А. Цімейко // Ендоваскуляр. нейрорентгенохірургія. – 2015. – № 2. – С. 16–22.
125. Симультанное хірургічне лікування хворих на рак стравоходу та шлунку з конкуруючими серцево-судинними захворюваннями / В. В. Жарков, Ю. П. Островський, В. Т. Малькевич і ін. // Казанський мед. журн. – 2011. – Т. 92, № 6. – С. 834–838.
126. Бурдулі Н. М. Синдром верхньої порожнистої вени / Н. М. Бурдулі // Клінічна медицина. – 2015. – Т. 93, № 12. – С. 61–63.
127. Результати хірургічного лікування хворих з солідними злоякісними пухлинами органів грудної клітини з синдромом верхньої порожнистої вени / В. А. Тарасов, А. С. Богданович, А. Ю. Литвинов, І. А. Ларін // Клінічна медицина. – 2012. – Т. 90, № 11. – С. 26–30.
128. Неходжкінські лімфоми з периферичних Т-клітин з переважним ураженням середостіння / Л. А. Мазурок, Г. С. Тумян, Е. Н. Сорокін та ін. // Клин. онкогематологія. Фундаментальні дослідження і клин. практика. – 2015. – Т. 1, № 3. – С. 211–217.
129. Гемодинамічний моніторинг в практиці інтенсивної терапії критичних станів / І. А. Йовенко, Ю. Ю. Кобеляцький, А. В. Царьов і ін. // Медицина невідкл. станів. – 2016. – № 5. – С. 42–46.
130. Стадник С. М. Острая ишемия мозга в клинике кардиологической реанимации и интенсивной терапии: факторы развития, проявления, последствия и применение нейропротективной терапии: Автореф. дис.канд. мед. наук: 14.01.15 / С. М. Стадник; Нац. мед. акад. последипломного. образования им. П. Л. Шупика. - М., 2012. - 20 с.
131. Псевдотромбоз верхней полой вены как проявление легочной гипертензии после создания верхнего двунаправленного кофепульмонального анастомоза / А. А. Морозов, А. К. Латыпов А.В. Василец и др. // Артериальная гипертензия. - 2015. - Т. 21, № 1. - С. 89-92.

132. Случай успешного эндоваскулярного лечения окклюзии верхней полой вены у пациентки с синдромом верхней полой вены / М. А. Сокольская, Л. А. Бокерия, Б. Г. Алекян и др. // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. - 2012. - Т. 13, № S3. - С. 80.
133. Бурдули Н. М. Синдром верхней полой вены / Н. М. Бурдули // Клиническая медицина. - 2015. - Т. 93, № 12. - С. 61-63.
134. Гемодинамический мониторинг в практике интенсивной терапии критических состояний / И. А. Йовенко, Ю. Ю. Кобеляцкого, А. В. Царев и др. // Медицина неотложные состояния. - 2016. - № 5. - С. 42-46. Хирургия рака прямой кишки / Т. С. Одарюк, Г. И. Воробьев, Ю. А. Шельгин. - М.: ООО «Дедалус», 2013. - 256 с.
135. Фертьюсон М. К. Атлас торакальной хирургии / М. К. Фертьюсон; пер. с англ. под ред. М. И. Перельмана, А. А. Ясногородского. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 304 с.
136. Боровиков В. П. Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. - М.: Филин, 2004. - 595 с.
137. Псевдотромбоз верхней полой вены как проявление кризис легочной гипертензии после создания верхнего двунаправленного кофепульмонального анастомоза / А. А. Морозов, А. К. Латыпов, А. В. Василец и др. // Артериальная гипертензия. - 2015. - Т. 21, № 1. - С. 89-92.
138. Ефремова С. В. Патофизиологическая оценка стрессового ответа в онкологических больных в условиях мультимодальной анестезии / С. В. Ефремова, А. А. Соловьева // Омский научный Вестн. - 2013. - № 1. - С. 60-62.
139. Жданов Г. Г. Некоторые аспекты интенсивной терапии коматозных состояний / Г. Г. Жданов, А. В. Кулигин // Вестн. интенсив. терапии. - 2013. - № 3. - С. 40-44.

140. Хирургические инфекции: метод. рук. / Под ред. И. А. Ерюхин [и др.]: Изд. Второй, пер. и доп. - М.: Литерра, 2016. - 736 с.
141. Genotoxic and cytotoxic effects of different types of dental cement on normal cultured human lymphocytes / A. Bakopoulou, D. Mourelatos, A. S. Tsiftoglou [et al.] // *Mutat. Res.* - 2010. - Vol. 672. - P. 103-112.
142. Cytogenetic analysis for radiation dose assessment. A manual. IAEA Techn. Report Series № 405. - Vienna: IAEA, 2011. - 127 p.
143. Абакумов М. М. Значение синдрома высокого внутрибрюшного давления в хирургической практике / М. М. Абакумов, А. Н. Смоляр // *Хирургия.* — 2013. — № 12. — С. 66—73.
144. Віничук С. М. Мозковий інсульт: сучасний погляд на проблему та стратегію лікування // *Мистецтво лікування.* — 2014. — № 5. — С. 8–15. 3.
145. Виничук С. М., Черенько Т. М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. — К.: ООО Комполис, 2013. — 120 с.
146. Гехт А. Б. Лечение больных инсультом в восстановительном периоде // *Consilium Medicum.* — 2010. — Т. 2, № 12. — С. 18–24.
147. Дубенко Е. Г. Нейропротекция и метаболическая терапия при церебральной ишемии // *Здоров'я України.* — 2011. — № 9. — С. 30–31.
148. Калашников В. И. Цереброваскулярная реактивность у пациентов с различными вариантами вегетативных дис функций: оценка и способы коррекции // *Там само.* — 2010. — № 22. — С. 32–33.
149. Марута Н. А., Колядко С. П., Каленская Г. Ю. Особенности терапии психопатологической симптоматики в структуре дисциркуляторной энцефалопатии // *Український вісник психоневрології.* — 2009. — Т. 13, № 2. — С. 70–75.
150. Depresseux J. C. The effect of vincamine on the regional cerebral blood flow in man // *Eur. Neurol.* — 2010. — V. 17. — P. 100–107.
151. Erdo S. A., Molnar P., Lakics V. et al. Vincamine and vincanol are potent blockers of voltage-gated Na⁺-channels // *Eur. J. Pharmacol.* — 2008. — V. 314. — P. 69–73.

152. Hagstadius S., Gustafson L., Risberg J. The effects of bromvincamine and vincamine on regional cerebral blood flow and mental functions in patients with multi-infarct dementia // *Psychopharmacology*. — 2014. — V. 83. — P. 321–326.
153. Jucker M., Battig K., Meier-Ruge W. Effects of aging and vincamine derivatives on pericapillary microenvironment: stereological characterization of the cerebral capillary network // *Neurobiol. Aging*. — 2010. — V 11. — P. 675.
154. Kaneko S., Sugimura M., Inoue T., Satoh M. Effects of several-cerebroprotective drugs on NMDA channel function: evaluation using *Xenopus* oocytes and [3H] MK-801 binding // *Eur. J. Pharmacol.* — 2011. — V. 207. — P. 119–128.
155. Karpati E., Biro K., Kukorelli T. Investigation of vasoactive agents with indole skeletons at Richter Ltd // *Acta Pharm. Hung.* — 2012. — V. 72. — P. 25–36.
156. Leonardi P., Roncetti T., Rizzoni K. et al. Trattamento dell'insufficienza cerebro-vascolare iniziale con vincamina. Ricerxa policentrica su 828 casi // *Minerva Med.* — 2011. — V. 69. — P. 2095–2113.
157. Olpe H. R., Steinmann M. W. The effect of vincamine, hydergine and piracetam on the firing rate of locus coeruleus neurons // *J. Neural. Transm.* — 2012. — V. 55. — P. 101–109.
158. Riccardi T., Passeri F., Locatelli F. Studio clinico controllato sugli effetti dell' Anasclerol in pazienti cerebro-vasculopatici ospedalizzati // *Minerva Med.* — 2014. — V. 69. — P. 2873–2878.
159. Snyder S. H. *Drugs and the Brain*. — N. Y.: Sci. Amer. Libr., 2006. — 349 p.
160. Thiery E., Otte G., Van der Eecken H. Comparative study of the clinical effect of vincamine versus papaverine given parenterally in the acute phase of stroke // *Arzheimittelforschung*. — 2011. — V. 29. — P. 671–674.

161. Vereszkey L. Pharmacokinetics and metabolism of vincamine and related compounds // *Eur. J. Drug Metab. & Pharmacokinet.* — 2005. — V. 10. — P. 89–103



Рис. 3



Рис. 2



Рис. 1

**КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ СИНДРОМУ ВЕРХНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ
ВЕНИ**