
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція
на водному транспорті

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 261 (додаток 12) від 06.03.2015 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 4 (81)
(жовтень - грудень)

Одеса 2018

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А. І. Гоженко**

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Є. П. Белобров, О. І. Верба, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, Ю. І. Гульченко, В. М. Євстаф'єв, Т. П. Опаріна, Б. В. Панов, Н. Ф. Петренко, С. А. Праник, Е. М. Псядло, В. Г. Руденко, В. В. Шухтін, Л. М. Шафран, К. А. Ярмула

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Ю. І. Бажора (Одеса), Х. С. Бозов (Болгарія), А. М. Войтенко (Одеса), С. А. Гуляр (Київ), Денисенко І. В. (МАММ), В. М. Запорожан (Одеса), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), О. О. Коваль (Київ), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), О. М. Кочет (Київ), Т. Л. Лебєдева (Одеса), С. М. Мороз (Дніпро), Н. Ніколич (Хорватія), В. В. Поворознюк (Київ), А. М. Пономаренко (Київ), М. Г. Проданчук (Київ), А. М. Сердюк (Київ), В. П. Сіденко (Одеса), Ю. Б. Чайковський (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63
e-mail nymba.od@gmail.com
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 25.06.2018 р.. Підписано до друку 26.06.2018 р Формат 70×108/16
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 0049-6804

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

4. Instructions for the use of multifunctional hardware complex "Huber" - 2003. - p. 28.
5. Povoroznyuk V.V., Grigorieva N.V., Orlik T.V., Nishkumai O.I., Dzerovich N.I., Balatskaya N.I. // Osteoporosis in the practice of an internist. - K., 2014. - 198c.
6. Modern methods of diagnosis, prognosis, licking, and prophylaxis of osteoporosis in practivists in viral medicine: method. Recommendations of the Ministry of Health of Ukraine / OM Ignatiev, T.O. Yermolenko, OM Polivoda, K.A. Yarmula, M.I. Turchin, G.K. Kirdoglo, O.O. Dobrovolska, T.L. Prutyanyan, A.V. Shanigin. - K., 2016. - 29 p.
7. Filonenko S.P. Dual medical tactics of warning of low-energy fractures in the elderly - osteoporosis treatment and prevention of falls / S.P. Filonenko, S.S. Yakushin // Archive of internal medicine. - 2014. - №5 (19). - p. 66-70.
8. Schwartz G.Ya. Osteoporosis, falls and fractures: the role of the D-endocrine system / G.Ya. Schwartz // Russian Medical Journal. - 2008. - № 10 (16). - C.1-10.
9. [Colaianni G](#), [Cuscito C](#). et al. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro / [Int J. Endocrinol](#) // 2014;2014:902186. doi: 10.1155/2014/902186.
10. Graziana C., Saverio C. et al. Irisin and musculoskeletal health / Ann. N.Y. Acad. Sci.- 2017. – 1-5. doi: 10.1111/nyas.13345.
11. [Moreira L.D.](#), [Oliveira M.L.](#) et al. Physical exercise and osteoporosis: effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women. [Arq Bras Endocrinol Metabol.](#) – 2014. - № 58(5). – P. 514-22.
12. The Eastern European & Central Asian Regional Audit Epidemiology, costs & Burden of osteoporosis in 2010 // International Osteoporosis Foundation (IOF). – 2011. – P. 61.

Робота надійшла в редакцію 07.12.2018 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.3-006-089 : 615.28/832.8]-07

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2533344>

*С. И. Киркилевский¹, А. А. Машуков², Р. Р. Ярема⁴, А. Н. Згура³, В. Е. Максимовский²,
А. И. Рыбин², В. А. Линькевич², Д. Н. Осадчий²*

ИЗМЕНЕНИЯ В ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИХ АНАЛИЗАХ ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ ХАЙПЕК ПО ПОВОДУ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

¹Национальный институт рака;

²Одесский национальный медицинский университет;

³КУ «Одесский областной онкологический диспансер»;

⁴Львовський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр"

Summary. Kirkilevsky S. I., Mashukov A. O., Yarema R. R., Zgura O. M., Maksimovskiy V. E., Rybin A. I., Linkevich V. A., Osadchy D. M. **CHANGES IN GENERAL CLINICAL ANALYZES AFTER THE HYPEC PROCEDURE FOR TUMORS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT.** – National Cancer Institute, Odessa National medical University, Odessa Regional Cancer Dispensary; e-mail: mashukster@gmail.com. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is a popular method of palliative treatment in patients with malignant abdominal tumors. This review is devoted to trace changes in general clinical tests in patients with carcinomatosis. The patients were operated on at the Clinic of Reconstructive and Plastic Medicine of the Odessa National Medical University. All patients satisfactorily tolerated this procedure. The object of the study was to track those changes with patients that took place in the immediate (prior

to discharge) postoperative period. 25 patients have recruited to the study. In the group changes in 11 basic clinical and laboratory parameters among those included were monitored in the study. Hemoglobin, leukocytes, platelets, total protein, bilirubin, serum glucose concentration, liver enzymes alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels, thymol test and coagulogram indices. Thus, the most significant indicators, such as the concentration of hemoglobin, leukocytes and platelets, have not undergone significant changes after HIPEC. Hemoglobin decreased by 6 units (g / l), the concentration of leukocytes, on the contrary, increased by 2 units (T/l), platelet levels dropped by 61 units (also G/l). The concentration of total protein decreased by 7 units. The concentration of total bilirubin practically did not change, decreasing by about 1 unit. Indicators of AST and ALT did not increase, decreasing by 8 and 3 units, respectively. The average concentration value of blood glucose level slightly increased by almost 1 unit. Thymol levels have not changed. The prothrombin index decreased by 3 units; the concentration of fibrinogen in serum remained at approximately the same level. HIPEC procedure does not significantly affect the clinical and laboratory parameters. However, the tendency of this category of patients to hypercoagulation, hypoproteinemia and hyperglucosemia was noted.

Key words: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, malignant abdominal tumor, palliative treatment,

Реферат. Киркилевский С. И., Машуков А. А., Ярема Р. Р., Згура А. Н., Максимовский В. Е., Рыбин А. И., Линькевич В. А., Осадчий Д. Н. **ИЗМЕНЕНИЯ В ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИХ АНАЛИЗАХ ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ ХАЙПЕК ПО ПОВОДУ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА.** Внутрибрюшная гипертермическая перфузия (ВБГТХП или ХАЙПЕК) является набирающим популярность методом паллиативного лечения больных с распространенными опухолями брюшной полости. ХАЙПЕК [6] является методом паллиативного лечения больных с канцероматозом брюшной полости различного происхождения. В исследование, посвященное данной теме были набраны 25 больных. Больные были оперированы в Клинике реконструктивной и пластической медицины Одесского национального медицинского университета. Все больные удовлетворительно перенесли данную процедуру. Объектом исследования стало прослеживание тех изменений с пациентами, которые имели место в ближайшем (до выписки) послеоперационном периоде. Были отслежены изменения 11 базовых клинико-лабораторных показателей среди больных, вошедших в исследование. Уровни гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, общего белка, билирубина, глюкозы сыворотки крови, печеночные ферменты АСТ, АЛТ, тимоловая проба и показатели коагулограммы: протромбиновый индекс и фибриноген. Таким образом, наиболее значимые показатели, такие как концентрация гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов не претерпели существенных изменений после проведения ХАЙПЕК. Гемоглобин снизился на 6 единиц (г/л), концентрация лейкоцитов, напротив, увеличилась на 2 единицы (Г/л), уровень тромбоцитов опустился на 61 единицу (также 10⁹/л). Концентрация общего белка снизилась на 7 единиц. Концентрация общего билирубина практически не изменилась, уменьшившись приблизительно на 1 единицу. Показатели АСТ и АЛТ не увеличились, снизившись на 8 и 3 единицы соответственно. Среднее концентрационное значение уровня глюкозы крови слегка увеличилось почти на 1 единицу. Уровень тимоловой пробы не изменился. Протромбиновый индекс снизился на 3 единицы, концентрация фибриногена в сыворотке крови осталось на примерно том же уровне. Проведение внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии ХАЙПЕК не влияло на клинико-лабораторные показатели данной группы пациентов. Однако отмечалась склонность данной категории больных к гиперкоагуляции, гипопроteinемии и гиперглюкоземии.

Ключевые слова: Внутрибрюшная гипертермическая перфузия - ХАЙПЕК; опухоль брюшной полости; паллиативное лечение.

Резюме. Киркилевський С. І., Машуков А. А., Ярема Р. Р., Згура А. Н., Максимовський В. Є., Рибін А. І., Линькевич В. А., Осадчий Д. Н. **ЗМІНИ У ЗАГАЛЬНОКЛІНІЧНИХ АНАЛІЗАХ ПІСЛЯ ПРОЦЕДУРИ ХАЙПЕК З ПРИВОДУ ПУХЛИН ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ.** Внутришньочеревна гіпертермічна перфузія (ВЧГТХП или ХАЙПЕК) набирає популярність як метод паліативного лікування хворих з поширеними пухлинами черевної порожнини ХАЙПЕК [6] є методом паліативного

лікування хворих з канцероматозом брюшної порожнини. Хворі були оперовані в Клініці реконструктивної та пластичної медицини Одеського національного медичного університету. Всі хворі задовільно перенесли дану процедуру. Об'єктом дослідження стало простежування тих змін з пацієнтами, які мали місце в найближчому (до виписки) післяопераційному періоді. У дослідження, присвячене даній тематичі було залучено 25 пацієнтів. У групі спостерігали зміни 11 базових клініко-лабораторних показників. Рівні гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів, загального білка, білірубину, глюкози крові, печінкові ферменти АЛТ (аланінамінотрансферази), АСТ (аспартатамінотрансфераза), тимолова проба та показники коагулограми: протромбіновий індекс і фібриноген. Таким чином, найбільш значущі показники, такі як концентрація гемоглобіну, лейкоцитів і тромбоцитів не зазнали істотних змін після проведення ХАЙПЕК. Гемоглобін знизився на 6 одиниць (г\л), концентрація лейкоцитів, навпаки, збільшилася на 2 одиниці (Г\л), рівень тромбоцитів опустився на 61 одиницю (також Г\л). Концентрація загального білка знизилася на 7 одиниць. Концентрація загального білірубину практично не змінилася, зменшившись приблизно на 1 одиницю. Показники АСТ і АЛТ не збільшилися, знизившись на 8 і 3 одиниці відповідно. Середнє концентраційне значення рівня глюкози крові злегка збільшилось майже на 1 одиницю. Рівень тимолової проби не змінився. Протромбіновий індекс знизився на 3 одиниці, концентрація фібіриногена в сироватці крові залишилося на приблизно тому ж рівні. Проведення внутришньочеревної гіпертермохіміотерапії ХАЙПЕК не вплинуло істотно на клініко-лабораторні показники пацієнтів. Але ж відмічалась схильність цієї категорії хворих до гіперкоагуляції, гіпопротеїнемії і гіперглюкоземії.

Ключові слова: Внутришньочеревна гіпертермічна перфузія –ХАЙПЕК; пухлина черевної порожнини; паліативне лікування.

Вступлення. Внутрибрюшная гипертермическая перфузия (ВБГТХП) является набирающим популярность методом паллиативного лечения больных с распространенными опухолями брюшной полости. При использовании популярной медицинской виртуальной поисковой машины PubMed выявлено 2140 процитированных публикаций при поисковом запросе «hiper, peritoneal» и 752 процитированных публикаций «hiper, peritoneal, CRS», наконец словосочетание «hiper, cancer, randomised trial» с уточняющей характеристикой «Clinical Trial» (исключает обзорные статьи) – 30 процитированных наукометрических публикаций, из них 10 – за последние 5 лет. Все это демонстрирует нарастающий интерес к этой тематике в англоязычной медицинской среде по всему миру. Англоязычный термин «Hiper» (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy), «ХАЙПЕК» [6], может быть использован для более благозвучной замены несколько устаревшей аббревиатуры «ВБГТХП». Методика применяется в основном при раке яичников [2], мезотелиоме, псевдомиксоме брюшины, колоректальном раке, раке желудка. Показанием является как сочетание хирургически выполняемой перитонеоэктомии [5] и ВБГТХП, так и ВБГТХП в монорежиме, при отсутствии макроскопически выявленного канцероматоза брюшной полости, но позитивных смывах с брюшины при верифицированном раке. Выполняется как во время циторедуктивной операции, так и вторым этапом как компонент процедуры Second look, а также в адьювантном режиме при отсутствии канцероматоза, но высокой потенциальной опасности перитонеальной диссеминации (например, если опухоль проросла всю стенку органа). Подобно, например, радиочастотной термоабляции опухолей печени (РЧТА), Hiper так и не стал стандартным методом лечения, при этом регулярно проводятся многоцентровые рандомизированные исследования, посвященные данной тематике. Такие, как например PRODIGE 7, PROPHYLOCHIP, COLOPEC, COMBATAC, GASTRIPEC, GASTRICHIP и другие (HIPECT4, GYMSSA trial).

Актуальность темы. Наибольшее количество исследовательской работы связано с такими, ассоциирующимися с ВБГТХП выдающимися именами, как Paul Sugabacker, Glehen Oliver, Marcello Deraco [1,2,6], John Spiliotis [7,8] и многие другие. Интересно, что некоторые популярные в медицинском английском языке выражения, такие как “salvage therapy” и “debulking surgery” почти не имеют полных аналогов в нашем языке. Оба этих выражения и составляют идеологию внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии на технологически развитом и этически продвинутом Западе. Идея salvage therapy отражает такой вид химиотерапевтического лечения, который является т.н. «терапией спасения», т.е. может и не привести к ожидаемому эффекту у конкретного пациента, но практикуется с

пониманием наличия точного эффекта в определенном (пусть и небольшом) проценте случаев. На этом принципе построен весь фундамент современной химиотерапии, т.к. частота ответов современных химиопрепаратов и таргетных агентов колеблется в пределах 10-70%. Т.е. у части больных их введение вообще не сопровождается лечебным эффектом. Время нахождения в т.н. «листах ожидания» для проведения хайпек составляет 11-12 месяцев, за этот период времени больным проводятся курсы внутривенной полихимиотерапии. Еще одним смыслом (стороной медали) salvage therapy, «терапии ва-банк», является назначении схемы, которая потенциально может вызвать тяжелые побочные эффекты, но в силу интенсивности и высокой дозировки подобранных лекарственных средств с большей вероятности приведет к клинико-лабораторной ремиссии.

Debulking surgery отличается от выражения «циторедуктивная хирургия» (CRS – citoreductive surgery [7,8]) меньшим объемом циторедукции или, правильнее сказать, менее агрессивным подходом к удалению органов пациента и опухолевой ткани. Сочетание перитонеозктомии (ПЭ) и внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии (ВБГТХП) с одной стороны легко может быть отнесено и к “salvage therapy” и к “debulking surgery”, представляя собой, что в «отечественной» онкологической школе бы назвали паллиативное комбинированное лечение. Несмотря на то, что такой подход существует уже более 30 лет (первый Нирес выполнен японским автором Фуджимото из медицинского центра Чибо в 1988 году), складывается впечатление, что именно появление новых лекарственных соединений сможет через несколько десятилетий переломить ситуацию в лучшую сторону. Как это уже однажды произошло с таргетными терапией и иммунотерапией. Хирургические подходы удаления брюшины детально проработаны более 20 лет назад профессором Paul Sugarbaker и здесь уже не может возникнуть чего-то принципиально нового (разве что будет внедряться и все шире использоваться лапароскопическая, а следом и роботизированная ПЭ). Ни ВБГТХП, ни ПЭ не существуют как отдельные явления доказательной медицины сегодняшнего дня. Лишь сочетание, ПЭ + ВБГТХП [5].

Связано это с крайней неэффективностью 2 этих методов самих по себе, т.к. при неудаленной опухоли и оставшихся перитонеальных метастазах теряет всякий смысл местная гипертермическая химиотерапия при помощи сложных аппаратов. Также как и удаление опухоли и ее перитонеальных проявлений не имеет большого смысла, если не подкреплено местным гипертермическим и химиотерапевтическим воздействием. Или как вариант можно воспользоваться термином «комплексное лечение перитонеального канцероматоза». Не «комбинированное», а именно «комплексное», т.к. согласно академическим правилам, используется не два, а три метода: химиотерапия, хирургия, гипертермия. Однако о самостоятельности самой по себе гипертермии как метода можно поспорить. Нагревание усиливает местный эффект химиопрепарата (большой повреждающий эффект при более высокой температуре); расширение кровеносных микроциркуляторных сосудов увеличивает порог всасывания, поглощения лекарственных молекул; в третьих, менее стойкие к ишемии опухолевые клетки быстрее подвергаются необратимой трансформации (некроз-апоптоз) из-за невозможности также быстро отводить тепло как нормальные клетки (несмотря на выраженный неангиогенез опухоль даже незначительных размеров в центральных отделах нежизнеспособна). И даже небольшие по размеру опухоли оказываются перегретыми. Хотя оба выражения и “salvage therapy” и “debulking surgery” могут быть с легкостью использованы в разговорной речи для описания того, что является целью и одновременно всей идеологией ПЭ-ВБГТХП [7,8]. Методика наиболее эффективна при мезотелиоме и псевдомиксоме брюшины (процедуру можно выполнять при индексе перитонеального канцероматоза PCI > 20 баллов), при раке яичников (эффективна при PCI < 15), менее эффективна при колоректальном раке (PCI < 12), малоэффективна при раке желудка (пограничным считается PCI = 10, при обязательности соблюдения полноты степени циторедукции CC-0) [2].

В настоящее время известны результаты 6 рандомизированных клинических исследований, проведенных по поводу опухолей желудочно-кишечного тракта с применением процедуры Нирес:

PRODIGE 7, автор - F.Quenet (Франция); PROPHYLOCHIP, автор - D.Goere (Франция); COLOPEC, автор - P.J. Tanis (Нидерланды); COMBATAC, автор - P.Piso (Германия); GASTRIPEC, автор - B.Rau (Германия); GASTRICHIP, автор - O.Glehen (Франция).

Обзорный доклад, посвященный этим исследованиям был представлен в Париже 9-11 сентября 2018 года на 11-м Международном симпозиуме, посвященном перитонеальным опухолям (peritoneal surface malignancy, PSOGI) [3].

Материалы и методы. Данный короткий обзор посвящен такой на первый взгляд тривиальной теме как изменения в общеклинических анализах у больных с верифицированным раком и канцероматозом, до и после проведения процедуры ХАЙПЕК. 25 больным с опухолями брюшной полости, осложненными диссеминированным канцероматозом брюшной полости было выполнено комбинированное лечение, которое включало: 1) удаление первичной опухоли, в объеме гастрэктомии, дистальной субтотальной резекции желудка и т.д.; 2) была выполнена циторедуктивная хирургическая процедура, включающая перитонеоэктомию; 3) во время этого же этапа, как заключительная часть процедуры, проведен ХАЙПЕК с проведением внутривенной химиотерапии и гипертермии. Все больные были оперированы в Клинике реконструктивной и пластической медицины Одесского национального медицинского университета. Все больные удовлетворительно перенесли данную процедуру. И объектом исследования стало прослеживание тех изменений с пациентами, которые имели место в ближайшем (до выписки) послеоперационном периоде. В тех случаях, когда это требовалось, явления вторичной анемии восполнялись при помощи интра- или послеоперационных заместительных трансфузий эритроцитарной массы [1] и белковых растворов, трансфузии тромбовзвеси и лейкоконцентрата не проводились.

Ниже представлена таблица 1, в которой собраны показатели количественных изменений общего, биохимического анализа крови и коагулограммы.

Были отслежены 11 клинико-лабораторных показателей среди больных, вошедших в исследование. Концентрация гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, общего белка, билирубина, глюкозы сыворотки крови, печеночные ферменты аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, тимоловая проба и показатели коагулограммы: протромбиновый индекс и фибриноген. Там, где согласно таблицы показатели остались без изменений, не было достаточно данных или же динамика была отслежена не в полном объеме. С помощью математических расчетов были рассчитаны основные показатели средних значений, сумм и динамики изменений в таблице 2. Многим больным после выполнений ХАЙПЕК также проводилась стандартная внутривенная полихимиотерапия. Потому тот факт, что процедура существенным образом не сказывалась на состоянии красного и белого кровяного костномозговых ростков, функционального состояния паренхимы печени, а также коагуляционной системы крови вызывало оптимизм по поводу ее применения и проведения.



Схема 1. Графики, демонстрирующие динамику лейкоцитоза после проведения процедуры ХАЙПЕК у 25 больных. Вертикальная ось – концентрационная функция лейкоцитоз от 0 до 25 г/л. Синий график – кривая концентрации лейкоцитов до процедуры, красным обозначена кривая изменения концентрации – после ХАЙПЕКа. Увеличение концентрации лейкоцитов на фоне лечения – положительный момент, т.к. от последующих курсов полихимиотерапии уровень лейкоцитов может снижаться. Это характерно для больных перенесших расширенные хирургические операции. Нормы лейкоцитов 4-9 г/л. Лейкоцитоз наблюдался у 12 больных из 25 в ближайшем послеоперационном периоде, тогда как до операции - только у 5.

Удовлетворительное состояние красной и белой крови косвенным образом свидетельствовало об отсутствии влияния на костный мозг, ХАЙПЕК – локальная процедура.

Чтобы проверить и уточнить этот предварительный вывод, проведено сравнение степени достоверности отличий рядов цифр, характеризующих большого до- и после процедуры. Была рассчитана р при помощи выполнения f-теста (Microsoft Office Excel, 2007). Данные приведены в таблице 2. Т.о., статистически значимая динамика клинико-биохимических показателей получена в изменениях уровней общего белка, АЛТ, гемоглобина, глюкозы, а также в данных коагулограммы. Ни в одном случае не были получены критические изменения анализов, которые можно было бы оценить как лейко- или тромбоцитопения, коагулопатия, гипопропротеинемия и т.п. ХАЙПЕК существенно не влиял на ОКА.



Схема 2. Графики, демонстрирующие склонность больных к возникновению умеренно выраженной гиперкоагуляции после проведения процедуры ХАЙПЕК. Вертикальная ось – концентрационная функция фибрина от 0 до 14 г\л. Синий график – кривая концентрации фибрина до процедуры, красным обозначена кривая изменения концентрации – после ХАЙПЕКА. Увеличение концентрации фибриногена, несмотря на интенсивную инфузионную терапию, может свидетельствовать о склонности больных после ХАЙПЕК к развитию венозных тромбозов и эмболий. Это в целом очень характерно для онкологических больных и больных, перенесших расширенные хирургические операции. Нормы фибриногена 2-4 г\л. Гиперфибриногенемия наблюдалась у 15 больных из 25 в ближайшем послеоперационном периоде, тогда как до операции присутствовала только у 11.

На схемах 2 и 3 визуально продемонстрировано увеличение после проведения процедуры ХАЙПЕК опасности возникновения гиперкоагуляции и гиперглицоземии, что обусловлено склонностью больных в раннем послеоперационном периоде к катаболизму вследствие нутритивной недостаточности, операционной хирургической травмы и периоперационного стресса. Гиперкоагуляция обусловлена общей склонностью онкобольных к гиперкальциемии и венозным тромбозам в раннем послеоперационном периоде, а также недостаточной гидратацией, несмотря на массивную инфузионную терапию по 3000-5000,0 мл инфузионных растворов в сутки [4].

Обсуждение. Таким образом, наиболее значимые показатели, такие как концентрация гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов не претерпели существенных изменений после проведения ХАЙПЕК. Гемоглобин снизился на 6 единиц (г\л), концентрация лейкоцитов, напротив, увеличилась на 2 единицы (Г\л), уровень тромбоцитов опустился на 61 единицу (также 10⁹/л). Концентрация общего белка снизилась на 7 единиц. Все эти данные округлены до таких значений, которые легко наглядно воспринимаются читателем и на основании которых можно сделать клинические выводы. Концентрация

общего билирубина практически не изменилась, уменьшившись приблизительно на 1 единицу. Показатели АСТ и АЛТ не увеличились, снизившись на 8 и 3 единицы соответственно. Среднее концентрационное значение уровня глюкозы крови слегка увеличилось почти на 1 единицу. Уровень тимоловой пробы не изменился. Протромбиновый индекс снизился на 3 единицы, концентрация фибриногена в сыворотке крови осталось на примерно том же уровне.

Изменения в общеклинических анализах составляют общий фон специального лечения онкологических больных. Практически любые методы специального лечения, включая хирургический, а особенно химио- и лучевая терапия разительным образом отражается на динамике изменений общеклинических анализов (ОА) [4]. Эти изменения не рассматриваются отдельно, а составляют часть, важный фрагмент целостной картины, от оттенков гаммы которой зависит динамика и активность терапии. Например, возникновение тяжелой лейкопении во время или после проведения цитостатической терапии диктует необходимость ее прекращения. Или внесения корректив в количество курсов, их интенсивность, возможность проводить более эффективные схемы, как например схема FLOT (F – 5-фторурацил, L – лейковорин, O – оксалиплатин, T - доцетаксел) по сравнению со схемой XELOX (кселода + оксалиплатин) при раке желудка. Поэтому отслеживание динамики показателей общего анализа крови, в т.ч. во время комплексного лечения РЖ, представляется критически важным. Назначение колониестимулирующих факторов, таких как нейпогена, граноцита, филграстима и др. занимает определенное время, т.к. восстановление лейкоцитарного кровяного ростка в костном мозге не происходит мгновенно. Таким образом влияние процедуры ХАЙПЕК на динамику показателей общеклинических анализов, с нашей точки зрения, представляло клинический интерес [1,4].

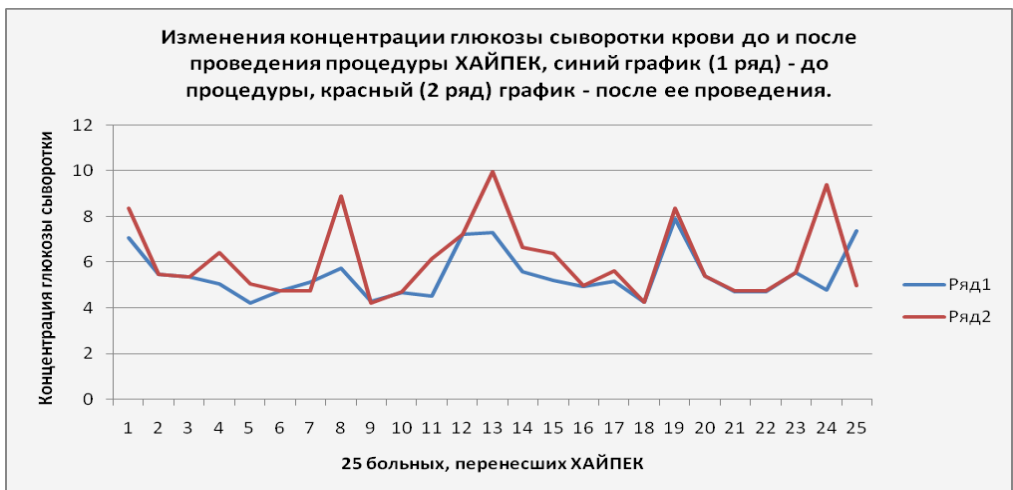


Схема 3. Графики, демонстрирующие склонность больных к возникновению умеренно выраженной гипергликемии после проведения процедуры ХАЙПЕК. Горизонтальная ось показывает численность пациентов, вертикальная ось – концентрационная функция глюкозы от 0 до 12 ммоль/л. Синий график – кривая концентрации глюкоземии до процедуры, красным обозначена кривая изменения концентрации – после ХАЙПЕКа. Увеличение концентрации глюкозы в крови больных после ХАЙПЕКа говорит о наличии периперационного стресса, в результате которого вследствие выброса кортизола и др. гормонов стресса наблюдается гипергликемия. Норма глюкозы крови 4,4-6,1 ммоль/л. Гипергликемия наблюдалась у 10 больных из 25 в ближайшем послеоперационном периоде, тогда как до операции – только у 5.

Все, кто работают онкологами более 20 лет, помнят времена, когда канцероматоз, мелкие множественные метастатические высыпания по брюшной полости, считался абсолютно неизлечимым состоянием. Даже без какой-либо возможности продления жизни в данной группе пациентов. А имя профессора Шугабейкера, который впервые в мире предложил дополнять обширные онкологические операции процедурой еще большего объема – перитонеозкотомией – воспринималось без особенного энтузиазма. Скорее

наоборот. Однако в связи с тем, что мы живем в эпоху динамичного технического и технологического прогресса, ситуация постепенно меняется. И даже те, кто относился к удалению брюшины с последующим промыванием огромной раневой поверхности нагретым раствором химиопрепарата скептически, начинают проявлять к этому подходу умеренный оптимизм. Ясно, что не последнюю роль в этом уже почти 40-летнем переходе через пустыню безнадежности играют успехи современной анестезиологии и интенсивной терапии. Еще 20 лет назад выполнение гастрэктомии у пациента 70-80 лет считалось абсолютным пределом нанесенной хирургически травмы, которую еще можно преодолеть усилиями intensivists. Такие опасные осложнения как несостоятельность швов пищеводно-тонкокишечного анастомоза, культы ДПК, агрессивного послеоперационного панкреатита, сенильные сосудистые катастрофы, летальный тромбоз заслоняли в сознании хирурга перспективу двигаться дальше. Однако, оглядываясь назад, можно сказать, что и этот предел уже почти преодолен. И дополнительная перитонеоэктомия, выполненная сразу же, больше не вызывает отторжения у обширного медицинского сообщества, вовлеченного в клинику в лечение, изучение, оперирование, администрирование, подготовку, обследование и выхаживание данной категории больных.



Схема 4. Графики, демонстрирующие склонность больных к возникновению умеренно выраженной гипопроteinемии после проведения процедуры ХАЙПЕК. Горизонтальная показывает численность пациентов, вертикальная ось – концентрационная функция белка от 0 до 100 г/л. Синий график – кривая концентрации белка до процедуры, красным обозначена кривая изменения концентрации белка – после ХАЙПЕКа. Несмотря на активное внедрение программы Fast track surgery, ранее начало перорального кормления и введение аминокислотных растворов в план инфузионной терапии, наблюдалась склонность к гипопроteinемии. Это характеризует тяжесть операционной травмы и преобладание катаболизма над анаболическими процессами в послеоперационном периоде. Нормы белка крови 65-85 г/л. Гипопроteinемия наблюдалась у 14 больных из 25 в ближайшем послеоперационном периоде, тогда как до операции была только у 3.

Кроме уже достаточно хорошо известной ХАЙПЕК, в мире присутствуют и достаточно быстрыми темпами развиваются другие аналогичные методики, такие как ХАЙТОК (перфузия плевральной полости), ХАЙВЕК (перфузия мочевого пузыря), а также изолированная гипертермическая химиоперфузия конечностей ILP, изолированная перфузия печени и др. Последняя до сих пор считается полужэкспериментальной методикой. Наиболее часто данные методики выполняются при помощи аппарата Performer 1-3 поколений от итальянской компании RanD (Модена).

Вывод. Имелась умеренно выраженная склонность больных к гиперкоагуляции, гипопроteinемии и гиперглюкоземии. Подводя итоги, можно сказать, что проведение процедуры ХАЙПЕК не повлияло существенным образом на клинико-лабораторные показатели и общеклинические анализы крови (ОКА) больных. А это значит, что специальное комплексное лечение данной тяжелой группе больных сможет быть продолжено, и системная внутривенная полихимиотерапия сможет консолидировать эффекты debulking surgery.

Таблица 1. Изменения в общеклинических анализах у пациентов, перенесших ХАЙПЕК.

№	Гемоглобин (10 ⁹ /л)		Лейкоциты (10 ⁹ /л)		Тромбоциты (10 ⁹ /л)		О.белок (г/л)		Билирубин (мкмоль/л)		АЛТ (ед/л)		АСТ (ед/л)		Глюкоза (ммоль/л)		Тимоловая проба (ед. SH)		Протромбиновый Индекс (%)		Фибрин (г/л)		
1	102	94	6,9	15,5	411	332	72,2	65,7	12,4	6,0	45	31	43	29	7,04	8,38	2,25	2,25	100	100	Отриц.		
2	131	131	4,4	4,4	184	184			16,8	16,8	21	21	26	26	5,47	5,47	1,25	1,25	102	102	2,66	2,66	
3	95	95	2,6	2,6	190	190	82,8	82,8	15,9	15,9	21	21	20	20	5,36	5,36	1,5	1,5					
4	136	112	6,4	7,9	257	256	74,2	54,5	4,9	7,7	16	15	16	17	5,06	6,41	1,0	1,0	101	95	3,77	5,1	
5	142	116	8,1	13,5	364	241	79,4	52,3	18,0	18,0	26	24	27	30	4,21	5,03	2,5	2,5	93	99	3,77	4,21	
6	121	110	7,0	8,5	646	452	77,3	77,3	8,6	8,6	24	24	32	32	4,74	4,74	2,5	2,5	102	102	6,88	6,88	
7	127	127	5,7	9,1	357	367	73,4	66,3	30,2	9,6	16	37	26	47	5,13	4,74	4,25	3,0	100	95	3,77	3,10	
8	113	124	9,9	8,2	284	148	64,9	64,9	7,1	13	162	30	119	55	5,73	8,91	1,5	2,25	101	101	4,88	4,88	
9	133	115	6,2	4,5	322	298	70,1	70	5,5	19	27	0,6	30	0,79	4,27	4,2	3,25	2,7	98	98	3,55	3,55	
10	127	114	4,7	11,6	419	337	75,5	75,5	11,8	11,8	10	10	22	22	4,68	4,68	2,0	2,0	96	96	3,55	5	
11	128	132	7,7	7,1	234	236	68,9	74,0	15,9	12,0	15	20	18	31	4,5	6,14	1,75	1,75	104	100	3,33	3,33	
12	91	114	13,8	3,5	262	273	54,3	54,3	4,1	4,1	94	94	90	90	7,22	7,22	2,5	2,5	100	100	3,55	3,55	
13	124	144	6,4	12,7	271	174	64,1	49,5	9	9	17	22	20	26	7,28	9,97	2,25	2,25	102	65	3,55	4,2	
14	122	126	5,35	8,6	260	172	69,6	56,3	7,3	5,5	23	23	16	16	5,56	6,66			93	93	4,21	4,21	
15	153	97	5,2	12,3	300	190	71,8	55,7	8,4	8,0	26	45	17	31	5,19	6,39	1,75	1,75	107	108	2,88	3,33	
16	144	119	17,7	8,2	283	242	67,1	64,9	10,3	9,6	9	13	15	17	4,93	4,97	3,25	1,5	100	104	4,66	5,32	
17	148	95	5,8	12,3	370	200	73,1	74	16,5	10	26	54	21	157	5,15	5,6	4,0	1,5	98	83	3,99	1,99	
18	123	119	3,3	7,0	294	206	74,5	59,3	12,2	6,1	15	17	18	20	4,24	4,24	1,75	1,75	94	71	2,66	3,99	
19	116	100	10,1	13,2	428	563	76,3	51,3	11,9	7,7	9	16	17	32	7,89	8,38	2,25	0,75	102	76	6,21	11,59	
20	140	106	7,0	14,3	163	261	75,6	10,1	10,1	10,1	13	13	20	20	5,37	5,37	1,5	1,5	103	103	4,66	4,66	
21	118	118	7,2	9,7	299	214	76,3	10,8	10,8	10,8	28	28	26	26	4,72	4,72	11,5	11,5	100	100	7,77	7,77	
22	128	119	6,7	15,1	367	325	74,9	57,2	14,6	14,6	26	20	28	23	4,72	4,72	1,5	1,5	95	98	5,1	4,88	
23	120	112	4,7	7,3	208	302	86,4	5,6	5,6	5,6	17	17	21	21	5,53	5,53	2,25	2,25	98	98	4,44	4,44	
24	95	113	13,7	12,6	322	340	67,8	61,7	8,8	9,7	12	18	16	27	4,79	9,38	1,75	1,75	97	84	5,10	5,32	
25	63	120	6,3	22	392	661	75	53,9	11,91	4,8	18	21	24	23	7,35	4,97	1,3	2,0	105	74	5,99	7,54	

Таблица 2. Изменения сумм средних значений в общеклинических анализах у пациентов, перенесших ХАЙПЕК.

№	Гемоглобин (10 ⁹ /л)		Лейкоциты (10 ⁹ /л)		Тромбоциты (10 ⁹ /л)		О.белок (г/л)		Билирубин (мкмоль/л)		АЛТ (ед/л)		АСТ (ед/л)		Глюкоза (ммоль/л)		Тимоловая проба (ед. SH)		Протромбиновый Индекс (%)		Фибрин (г/л)		
1	102	94	6,9	15,5	411	332	72,2	65,7	12,4	6,0	45	31	43	29	7,04	8,38	2,25	2,25	100	100	Отриц.		
2	131	131	4,4	4,4	184	184			16,8	16,8	21	21	26	26	5,47	5,47	1,25	1,25	102	102	2,66	2,66	
3	95	95	2,6	2,6	190	190	82,8	82,8	15,9	15,9	21	21	20	20	5,36	5,36	1,5	1,5					
4	136	112	6,4	7,9	257	256	74,2	54,5	4,9	7,7	16	15	16	17	5,06	6,41	1,0	1,0	101	95	3,77	5,1	
5	142	116	8,1	13,5	364	241	79,4	52,3	18,0	18,0	26	24	27	30	4,21	5,03	2,5	2,5	93	99	3,77	4,21	
6	121	110	7,0	8,5	646	452	77,3	77,3	8,6	8,6	24	24	32	32	4,74	4,74	2,5	2,5	102	102	6,88	6,88	
7	127	127	5,7	9,1	357	367	73,4	66,3	30,2	9,6	16	37	26	47	5,13	4,74	4,25	3,0	100	95	3,77	3,10	
8	113	124	9,9	8,2	284	148	64,9	64,9	7,1	13	162	30	119	55	5,73	8,91	1,5	2,25	101	101	4,88	4,88	
9	133	115	6,2	4,5	322	298	70,1	70	5,5	19	27	0,6	30	0,79	4,27	4,2	3,25	2,7	98	98	3,55	3,55	
10	127	114	4,7	11,6	419	337	75,5	75,5	11,8	11,8	10	10	22	22	4,68	4,68	2,0	2,0	96	96	3,55	5	
11	128	132	7,7	7,1	234	236	68,9	74,0	15,9	12,0	15	20	18	31	4,5	6,14	1,75	1,75	104	100	3,33	3,33	
12	91	114	13,8	3,5	262	273	54,3	54,3	4,1	4,1	94	94	90	90	7,22	7,22	2,5	2,5	100	100	3,55	3,55	
13	124	144	6,4	12,7	271	174	64,1	49,5	9	9	17	22	20	26	7,28	9,97	2,25	2,25	102	65	3,55	4,2	
14	122	126	5,35	8,6	260	172	69,6	56,3	7,3	5,5	23	23	16	16	5,56	6,66			93	93	4,21	4,21	
15	153	97	5,2	12,3	300	190	71,8	55,7	8,4	8,0	26	45	17	31	5,19	6,39	1,75	1,75	107	108	2,88	3,33	
16	144	119	17,7	8,2	283	242	67,1	64,9	10,3	9,6	9	13	15	17	4,93	4,97	3,25	1,5	100	104	4,66	5,32	
17	148	95	5,8	12,3	370	200	73,1	74	16,5	10	26	54	21	157	5,15	5,6	4,0	1,5	98	83	3,99	1,99	
18	123	119	3,3	7,0	294	206	74,5	59,3	12,2	6,1	15	17	18	20	4,24	4,24	1,75	1,75	94	71	2,66	3,99	
19	116	100	10,1	13,2	428	563	76,3	51,3	11,9	7,7	9	16	17	32	7,89	8,38	2,25	0,75	102	76	6,21	11,59	
20	140	106	7,0	14,3	163	261	75,6	10,1	10,1	10,1	13	13	20	20	5,37	5,37	1,5	1,5	103	103	4,66	4,66	
21	118	118	7,2	9,7	299	214	76,3	10,8	10,8	10,8	28	28	26	26	4,72	4,72	11,5	11,5	100	100	7,77	7,77	
22	128	119	6,7	15,1	367	325	74,9	57,2	14,6	14,6	26	20	28	23	4,72	4,72	1,5	1,5	95	98	5,1	4,88	
23	120	112	4,7	7,3	208	302	86,4	5,6	5,6	5,6	17	17	21	21	5,53	5,53	2,25	2,25	98	98	4,44	4,44	
24	95	113	13,7	12,6	322	340	67,8	61,7	8,8	9,7	12	18	16	27	4,79	9,38	1,75	1,75	97	84	5,10	5,32	
25	63	120	6,3	22	392	661	75	53,9	11,91	4,8	18	21	24	23	7,35	4,97	1,3	2,0	105	74	5,99	7,54	
Сред- нее	123	116, 73	6,69	8,67	317, 40	256, 67	71,32	64,22	11,73	11	36,20	27,84	34,80	31,52	5,43	6,29	2,16	2,09	99,93	96,71	3,87	4,15	
Дина-мика	6,27		-1,98		60,73		7,1		0,73		8,36		3,28		-1,16		0,07		3,22		-0,28		
р	0,02		0,23		0,35		0,0000000		0,17		0,0055		0,24		0,029		0,91		0,0000000		0,0000000		

Литература:

1. Nizri E, Kusamura S, Deraco M. Blood Transfusion in Cytoreductive Surgery: Better Not at All. *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct 1.
2. Foster JM, Sleightholm R, Smith L, Ceelen W, Deraco M, Yildirim Y, Levine E, Muñoz-Casares C, Glehen O, Patel A, Esquivel J. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies Multi-Institution Evaluation of 1,051 Advanced Ovarian Cancer Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and HIPEC: An Introduction of the Peritoneal Surface Disease Severity Score. *Journal of Surgical Oncology* 2016;114(7):779-784. *J Surg Oncol*. 2018 Sep;118(4):720.
3. Baratti D, Kusamura S, Milione M, Bruno F, Guaglio M, Deraco M. Validation of the Recent PSOGI Pathological Classification of Pseudomyxoma Peritonei in a Single-Center Series of 265 Patients Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2018 Feb;25(2):404-413. doi: 10.1245/s10434-017-6252-1. Epub 2017 Nov 20.
4. Nizri E, Kusamura S, Fallabrino G, Guaglio M, Baratti D, Deraco M. Dose-Dependent Effect of Red Blood Cells Transfusion on Perioperative and Long-Term Outcomes in Peritoneal Surface Malignancies Treated with Cytoreduction and HIPEC. *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct;25(11):3264-3270. doi: 10.1245/s10434-018-6630-3. Epub 2018 Jul 26.
5. Kusamura S, González-Moreno S, Nizri E, Baratti D, Guadagni S, Guaglio M, Battaglia L, Deraco M. Learning Curve, Training Program, and Monitorization of Surgical Performance of Peritoneal Surface Malignancies Centers. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018 Jul;27(3):507-517. doi: 10.1016/j.soc.2018.02.009. Review.PMID:29935686.
6. Deraco M, Kusamura S, Baratti D. Comment on the review entitled "A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer" by Chiva LM and Gonzalez-Martin A. *Gynecol Oncol Rep*. 2015 Nov 28;15:7-8. doi: 10.1016/j.gore.2015.11.002. eCollection 2016 Jan. PMID:26937478 Free PMC Article.
7. Mehta S, Schwarz L, Spiliotis J, Hsieh MC, Akaishi EH, Goere D, Sugarbaker PH, Baratti D, Quenet F, Bartlett DL, Villeneuve L, Kepenekian V; PSOGI and BIG-RENAPE Working Groups. Is there an oncological interest in the combination of CRS/HIPEC for peritoneal carcinomatosis of HCC? Results of a multicenter international study. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Nov;44(11):1786-1792. doi: 10.1016/j.ejso.2018.05.021. Epub 2018 May 28. PMID: 29885982
8. Kopanakis N, Argyriou EO, Vassiliadou D, Sidera C, Chionis M, Kyriazanos J, Efstathiou E, Spiliotis J. Quality of life after cytoreductive surgery and HIPEC: A single centre prospective study. *J BUON*. 2018 Mar-Apr;23(2):488-493. PMID:29745097

Робота надійшла в редакцію 12.11.2018 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування