



Некоторые аспекты послеоперационного ведения пациенток с раком яичников после циторедуктивных операций с применением гипертермической внутрибрюшной химиотерапии

Д. Д. МОРИКОВ^{1,2,3}, В. И. ГОРБАЧЕВ¹, А. Г. ПАВЛОВ², В. В. ДВОРНИЧЕНКО^{2,3}, А. В. ШЕЛЕХОВ^{1,3}, Н. Д. МОРИКОВ⁴, С. И. РАДОСТЕВ^{2,3}

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Иркутск, РФ

²Областной онкологический диспансер, г. Иркутск, РФ

³Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, РФ

⁴Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: проанализировать течение послеоперационного периода и количество возникших осложнений у пациенток с раком яичника при циторедуктивных операциях с гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапией.

Материалы и методы. У 45 пациенток с раком яичника после выполнения циторедуктивной операции с гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапией оценивали количество койко-дней, объем проводимой инфузионно-трансфузионной терапии, диуреза и энтерального кормления, уровень лейкоцитов, мочевины, креатинина и липокалина, связанного с желатиназой нейтрофилов.

Результаты. У всех пациенток выявлено развитие полиурии на фоне стабильных референтных показателей мочевины и креатинина. Данные изменения заставляют искать дополнительные маркеры острого почечного повреждения. Лейкопения на 7–10-е сут развивается в 15,9% случаев. Количество осложнений и летальных исходов не превышает значений, известных в мировой практике.

Заключение. Многокомпонентный и разносторонний подход послеоперационного ведения пациенток позволяет минимизировать количество осложнений и летальных исходов. Необходим поиск более чувствительного маркера острого почечного повреждения.

Ключевые слова: рак яичников, острое почечное повреждение, лейкопения, циторедуктивная хирургия, гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия, послеоперационный период

Для цитирования: Мориков Д. Д., Горбачев В. И., Павлов А. Г., Дворниченко В. В., Шелехов А. В., Мориков Н. Д., Радостев С. И. Некоторые аспекты послеоперационного ведения пациенток с раком яичников после циторедуктивных операций с применением гипертермической внутрибрюшной химиотерапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 40-47. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-40-47

Some Aspects of Postoperative Management of Patients with Ovarian Cancer after Cytoreductive Surgery Using Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC)

D. D. MORIKOV^{1,2,3}, V. I. GORBACHEV¹, A. G. PAVLOV², V. V. DVORNICHENKO^{2,3}, A. V. SHELEKHOV^{1,3}, N. D. MORIKOV⁴, S. I. RADOSTEV^{2,3}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia

²Regional Oncology Dispensary, Irkutsk, Russia

³Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

⁴S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective. Analysis of the course of the postoperative period and number of complications in patients with ovarian cancer during cytoreductive operations with hyperthermic intraoperative intra-abdominal chemotherapy.

Subjects and Methods. We assessed the number of bed-days, the volume of infusion-transfusion therapy, diuresis, the volume of enteral feeding, the level of leukocytes, urea, creatinine, and lipocalin associated with gel in 45 patients with ovarian cancer after cytoreductive surgery with hyperthermic intraoperative intra-abdominal chemotherapy.

Results. All patients developed polyuria while reference parameters of urea and creatinine were stable. Due to these changes, additional markers of acute renal damage were searched for. 15.9% of cases developed leukopenia on days 7–10. The number of complications and deaths does not exceed the world level.

Conclusion. A multicomponent and versatile approach to the postoperative management of patients allows minimizing the level of complications and deaths. A search for a more sensitive marker of acute kidney injury is needed.

Key words: ovarian cancer, acute kidney injury, leukopenia, cytoreductive surgery (CRS), hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), postoperative period

For citations: Morikov D. D., Gorbachev V. I., Pavlov A. G., Dvornichenko V. V., Shelekhov A. V., Morikov N. D., Radostev S. I. Some aspects of postoperative management of patients with ovarian cancer after cytoreductive surgery using hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 2, P. 40-47. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-40-47

Для корреспонденции:
Мориков Дмитрий Дмитриевич
E-mail:mdd71@mail.ru

Correspondence:
Dmitry D. Morikov
Email:mdd71@mail.ru

Ежегодно во всем мире рак яичников поражает 239 000 пациенток и вызывает 152 000 смертей. Он остается ведущей причиной смерти среди гинекологических онкологических заболеваний в большинстве развитых стран [12, 19]. В 2020 г. рак яичника в 3-й стадии выявлялся на территории нашей страны в 38,8% случаев, в 4-й стадии – в 20,6%. Летальность в первый год после установления диагноза составляет 19,4% [7].

До недавнего времени стандартом оперативного вмешательства считался объем, заключающийся в экстирпации матки с придатками и оментэктомии, после которого у большинства пациенток возникали рецидивы заболевания в течение 2–6 мес. [9]. Стандартный современный подход – циторедуктивная хирургия и комбинированная химиотерапия платина/таксан. Частота ответа на терапию первой линии составляет около 80–90%, но у большинства пациенток возникает рецидив и развивается резистентность к химиотерапии, а 5-летняя выживаемость составляет < 35% [12, 18].

Ряд оперирующих онкологов считают перспективным дополнять циторедуктивную операцию проведением гипертермической химиоперфузии брюшной полости после выполнения циторедуктивной операции [12, 17, 21]. По их мнению, такое увеличение объема операции способно увеличивать продолжительность жизни до 33,9 мес. при выполнении циторедукции (ЦР) и до 78 мес. при дополнении операции гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапией (ГИИХ) [11]. В то же время увеличение объема операции, обусловленное выполнением мультиорганных резекций органов и проведением ГИИХ, увеличивает кровопотерю, вызывает гипердинамический ответ организма, утяжеляя состояние пациенток этой группы. Процент послеоперационных осложнений и смертности возрастает и достигает 32–62 и 4,2% соответственно [12, 13, 17]. Из большого количества возможных осложнений (несостоятельность анастомоза, внутрибрюшное кровотечение и др.) у пациенток с выполненной ЦР с ГИИХ лидируют гематологическая токсичность и нефротоксичность. Оба этих осложнения обусловлены резорбцией в системный кровоток из брюшной полости препаратов платины при проведении ГИИХ. Гематологическая токсичность 3–4-й степени развивается в 8–31%, а нефротоксичность в 21,3–40,4% случаев [10, 18, 21]. Нефротоксичность в 2–4% приводит к хронической почечной недостаточности, требующей в 1–2% проведения программного гемодиализа [8, 10, 21]. При возникновении осложнений дальнейшее лечение онкологического процесса становится бесперспективным. Именно поэтому целями проводимой послеоперационной интенсивной терапии является профилактика токсической миелодепрессии и нефротоксичности. Основным компонентом послеоперационного ведения таких пациенток является управление жидкостным балансом [15, 16, 18, 20]. По данным разных авторов,

объемы инфузируемой жидкости в операционной могут составлять 5–24 л, а в послеоперационном периоде более 6 л в сутки [2, 20]. Подобная инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ) является более объемной в сравнении с привычными операциями [3, 6]. Но именно при условии поступления такого объема жидкости в совокупности с сохранением адекватного диуреза можно гарантировать сохранность органов от токсического воздействия химиопрепаратов и гипертермии. Рекомендации, вышедшие в 2020 г. в *European Journal of Surgical Oncology*, на наш взгляд, являются неполными и не имеют связи проводимых мероприятий с использованием конкретного химиопрепарата. В разделе рекомендаций по проведению ИТТ в послеоперационном периоде не приводятся конкретные объемы инфузируемых растворов, а лишь имеются рекомендации по набору веса пациентов, не превышающего 3,5 кг в течение 3 сут [15, 16]. На настоящий момент такие операции из-за своей высокой стоимости достаточно редко применяются на территории Российской Федерации. При проведении поиска по ключевым словам глубиной в десять лет авторам статьи не удалось найти отечественные публикации, освещающие вопросы послеоперационного ведения пациенток с раком яичников после выполнения ГИИХ. На настоящий момент онкологи всего мира продолжают выполнять клинические исследования, посвященные эффективности применения ГИИХ при раке яичника. К сожалению, эти исследования (идентификаторы [ClinicalTrials.gov: CNIPOR NCT01376752, NCT01539785, NCT01767675, NCT01091636, NCT02124421](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01376752)) направлены на изучение только лишь онкологических аспектов эффективности данного вида лечения [12]. Практически полное отсутствие информации по вопросу послеоперационного ведения данной группы пациенток, размытость при описании методологии в гайдлайнах, затрагивающих вопросы циторедуктивных операций с ГИИХ, и побудили нас поделиться собственным опытом по данному вопросу.

Цель: провести анализ течения послеоперационного периода и количества возникших осложнений у пациенток с запущенными формами рака яичника при выполнении циторедуктивных операций с использованием ГИИХ.

Материалы и методы

В данном описательном исследовании проведен анализ историй болезни и процедурных листов 45 пациенток, проходивших лечение в ГБУЗ «ООД» г. Иркутска, по поводу запущенных форм рака яичника с 2016 по 2020 г. Всем пациенткам выполняли циторедуктивные операции в различных объемах с последующим применением ГИИХ. Методика проведения процедуры заключалась в перфузии через брюшную полость жидкости, подогретой до температуры 40,5–42,5°C и содержащей в своем составе химиопрепарат цисплатин в дозе 75 мг/м². Вре-

мя рабочей процедуры составляло 90 мин. ГИИХ выполнялась закрытым способом на аппарате PerformerHT® (RAND, Medolla (MO), Italy).

Всем пациентам проводили мультимодальную анестезию с использованием севофлурана (низкий поток), внутривенного введения фентанила и эпидуральной анальгезии ропивакаином на грудном уровне. Подробнее объемы операции, течение анестезии и методика проведения ГИИХ описаны нами в более ранних работах [4, 9].

При выборе анализируемых параметров в исследовании были включены показатели гомеостаза, которые отражают наиболее часто развивающиеся осложнения: токсическую нефропатию и миелодепрессию. В данной работе анализировали количество койко-дней, проведенных в отделении реанимации и стационаре, объем проводимой ИТТ и диуреза, объем энтерального кормления. Из лабораторных данных анализировали уровень лейкоцитов, мочевины, креатинина. В последующем также исследовали в крови уровень липокалина, связанного с желатиной нейтрофилов (sNGAL). Данный маркер исследовали у 16 пациенток в течение 4 дней. Оценивали количество послеоперационных осложнений, обусловленных проведением ГИИХ. Осложнения разделены нами на нефротоксичные и миелотоксичные.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0. Проверку нормальности распределения полученных данных осуществляли с использованием тестов Колмогорова – Смирнова. Данные представлены в непараметрическом режиме в виде $Me (25\%Q-75\%Q)$, где Me – медиана, $25\%Q$ – 25-процентный квартиль, $75\%Q$ – 75-процентный квартиль. Значимость различий количественных показателей в связанных группах выполнена с применением непараметрического критерия Вилкоксона (p_w). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток в нашем исследовании составил 53 [46–62] года. Реанимационный койко-день был равен 5 [4–8] дням, стационарный – 23 [21–26] дням. На количество койко-дней, проведенных в стационаре, повлияло проведение стандартной диагностической лапароскопии с биопсией брюшины с целью подсчета индекса перитонеального канцероматоза.

Послеоперационное обезболивание пациенток проводили введением раствора ропивакаина в дозе 2 мг/мл со скоростью введения 10–14 мл/ч в эпидуральный катетер, установленный на уровне Th_7-Th_8 .

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений вводили низкомолекулярный гепарин (эноксапарин) 40 мг подкожно вечером перед операцией и через 6 ч после операции. Препарат в послеоперационном периоде вводили в дозе 40 мг в сутки в течение 14 дней. Кроме того, для профи-

лактики тромбозов во время операции использовали эластичное компрессионное белье и устройство последовательной компрессии. Компрессионное белье применяли и в послеоперационном периоде до момента вертикализации пациентки.

Антибиотикотерапию пациенток проводили в течение 7–10 дней введением цефазолина в дозе 1 000 мг 3 раза в сутки и раствора метронидазола по 500 мг 3 раза в сутки. Системный воспалительный ответ отслеживали по уровню С-реактивного белка, прокальцитонина, лейкоцитов, палочко-ядерного сдвига и показателей термометрии тела. При увеличении показателей выше референтных значений проводили смену вводимых антибиотиков с учетом чувствительности флоры при выполнении бактериологических посевов, а также микробного пейзажа отделения реанимации. Бактериологические посевы брали из различных локусов (кровь, моча, дренажи, послеоперационная рана, промывные воды бронхов и другие) каждые 3 дня. Смена антибактериальных препаратов была проведена у 18 пациенток, что составило 40% от общего количества обследуемых.

Еще одной особенностью медикаментозного обеспечения послеоперационного периода хирургических вмешательств данного типа стала антиэметическая терапия. Тошноту и рвоту профилакировали введением ондансетрона в дозе 8 мг внутривенно в течение 3 сут после операции.

Тактика ИТТ в лечении пациенток преследовала несколько целей: детоксикацию, парентеральное питание, коррекцию водно-электролитных изменений, гипопротейнемию, гипоальбуминемию, коллоидно-осмотического давления и факторов свертываемости. При расчете необходимого объема ИТТ во внимание принимали энтеральное питание, диурез, температуру тела, количество отделяемого по дренажам и по энтеростоме (у стомированных пациенток). Основными принципами проведения ИТТ стало поддержание слабоположительного центрального венозного давления (10–20 мм вод. ст.) и слабоотрицательного гидробаланса. Именно эти условия при наличии нормального коллоидно-осмотического давления, на наш взгляд, обеспечивают оптимальную перфузию органов. Гидробаланс в течение 6 сут наблюдения составил -634 (от 236 до -1 248) мл/сут. Таким образом, пациентки по истечении первых 6 сут не набирали, как рекомендуется в гайдлайнах [15, 16], а теряли 3 754 [2 965–5 138] мл.

Максимальный объем ИТТ был выполнен пациенткам на 3-и сут и достигал 4 295 [3 300–5 600] мл, что составило 69,3 [37,8–100,8] мл/кг в сутки. Объем ИТТ в последующем уменьшали по мере снижения диуреза и увеличения энтерального объема. Динамика основных ингредиентов жидкостного обмена представлена на рис. 1.

Обращаем ваше внимание на полиурию, которая возникала в послеоперационном периоде. Пик полиурии приходится на 3-и сут с медианой в 4 350 [3 100–6 450] мл. В динамике к 6-м сут происходит снижение объема диуреза на 27,6% и он

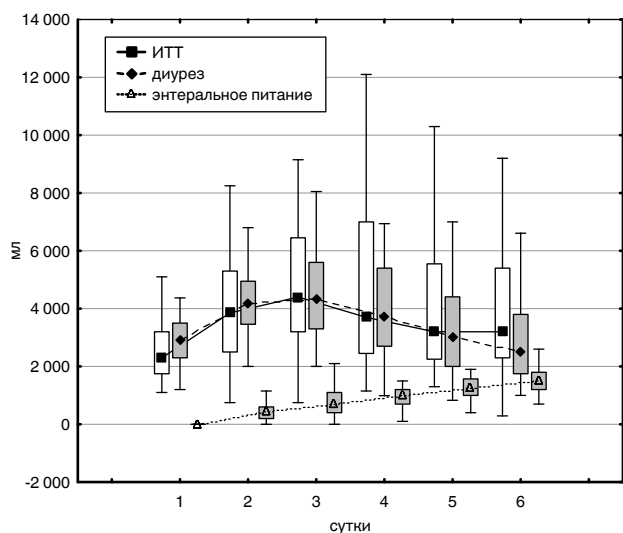


Рис. 1. Динамика основных ингредиентов жидкостного обмена

Fig. 1. Changes in the main components of fluid exchange

достигает 3 150 [2 300–4 700] мл. Следует отметить, что у 7 (15,5%) пациенток развилась полиурия от 7 до 9 л, у 3 (6,6%) – до 11,5 л, а у 1 (2,2%) – до 19 л мочи. В дальнейшем мы анализировали уровень мочевины и креатинина как возможные показатели острого почечного повреждения и катаболизма. Динамика уровня мочевины и креатинина представлена на рис. 2 и 3.

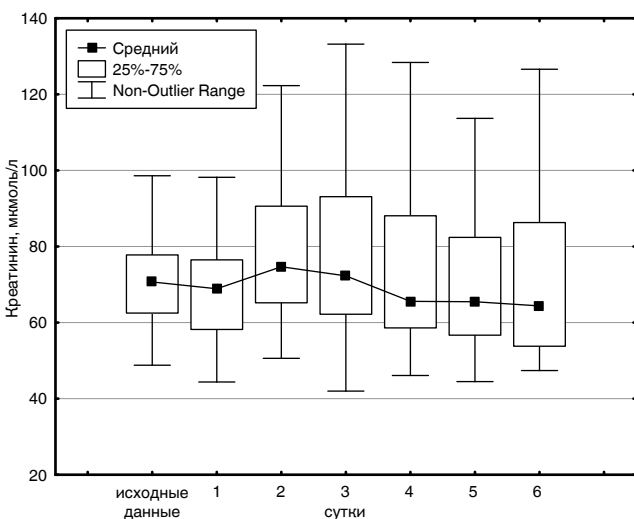


Рис. 2. Динамика уровня креатинина

Fig. 2. Changes in creatinine levels

Полученные данные свидетельствуют о стабильности показателей в течение всего срока нахождения пациентов в палате реанимации и интенсивной терапии. Исходный уровень креатинина составил 70,7 [62,5–77,8] мкмоль/л. В 1-е сут он был равен 68,9 [58,2–76,5] мкмоль/л, на 3-и сут – 72,3 [62,2–93,1] мкмоль/л и на 6-е сут – 64,4 [53,8–86,3] мкмоль/л. Похожим образом выглядела и динамика уровня мочевины. Исходный уровень мочевины был равен 4 [3,3–4,8] ммоль/л. В 1-е сут снижал-

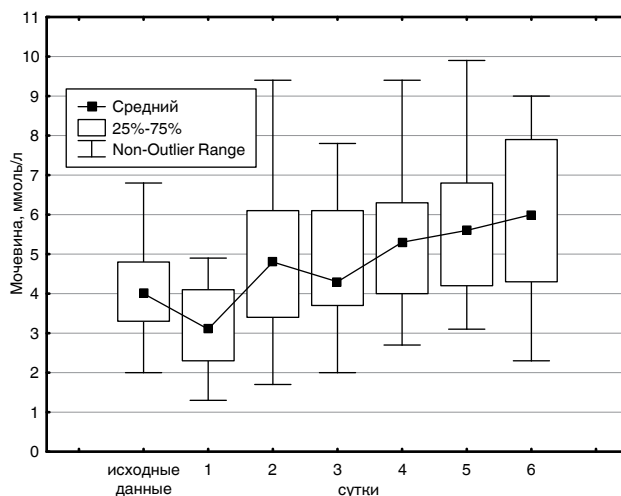


Рис. 3. Динамика уровня мочевины

Fig. 3. Changes in urea levels

ся до 3,1 [2,3–4,1] ммоль/л, на 3-и составил 4,3 [3,7–6,1] ммоль/л и на 6-е повышался до 6 [4,3–7,9] ммоль/л ($p < 0,005$). В нашем же исследовании на фоне полиурии уровни креатинина и мочевины находятся в пределах референтных значений. Следующим исследуемым маркером острого почечного повреждения стал уровень липокалина, связанного с желатиной нейтрофилов (sNGAL). Динамика уровня sNGAL представлена на рис. 4.

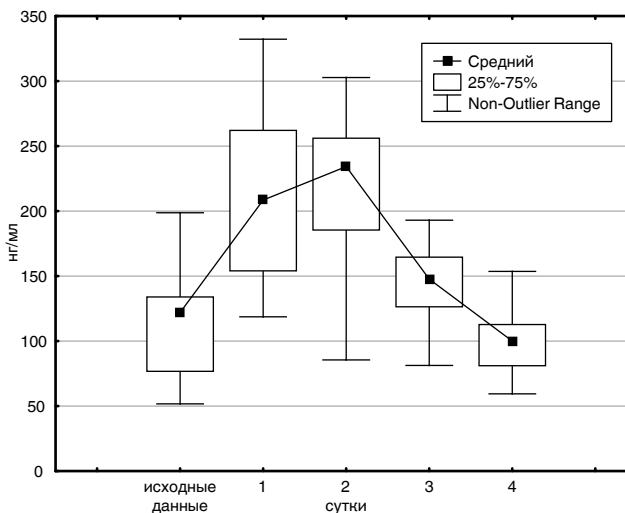


Рис. 4. Динамика уровня sNGAL

Fig. 4. Changes in sNGAL levels

Исходно уровень sNGAL находился на отметке 120 [68,6–131,7] нг/мл, что является вариантом нормы. Повышение его происходит в 1,8 раза на 1-е сут после операции и еще на 16% к 2-м сут. На 2-е сут его уровень составил 194 [138,9–253,0] нг/мл, а на 3-и сут – 235,9 [194,7–267,4] нг/мл. В дальнейшем к 4-м сут уровень sNGAL становится 97,8 (76,4–111,9) нг/мл, что в 2,4 раза меньше, чем показатели его на 2-е сут после операции ($p < 0,005$).

Вторым по встречаемости осложнением при проведении ЦР с ГИИХ является гематологическая

токсичность [8–31%] [10, 18, 21]. Поэтому еще одним исследуемым параметром стал уровень лейкоцитов в крови. Уровень лейкоцитов представлен на рис. 5.

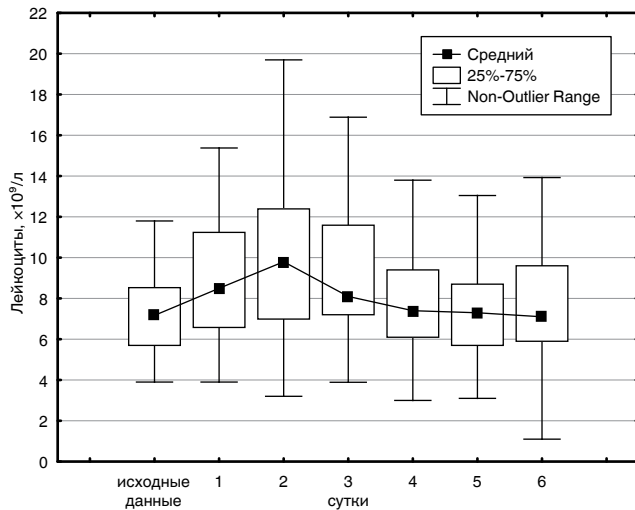


Рис. 5. Динамика уровня лейкоцитов

Fig. 5. Changes in the level of white blood cells

Предоперационный уровень лейкоцитов находился на уровне $7,19 [5,7-8,53] \times 10^9/\text{л}$. Динамика уровня лейкоцитов демонстрирует их увеличение до $8,1 [7,12-11,6]$, т. е. на 22,9% к 2-м сут наблюдения. В последующем происходит плавное снижение до $7,1 [5,8-9,6] \times 10^9/\text{л}$ на 6-е сут, то есть на 34,8%. Данные изменения являются характерными для пациентов, перенесших мультиорганные резекции. Хотелось бы отметить, что такая динамика возможна и при системном введении препаратов цисплатины. Согласно инструкции к этому препарату, ожидаемая лейкопения развивается только лишь на 7–10-е сут и достигает максимума к 18–23-м сут.

При анализе нефротоксичных осложнений мы выявили, что у 8 (17,7%) пациенток отмечалось незначительное одномоментное повышение уровня креатинина выше референтных значений. Незначительность и кратковременность повышения не позволили нам поставить диагноз острого почечного повреждения (ОПП). У 2 (4,4%) пациенток возникло ОПП. Диагноз ОПП был выставлен согласно рекомендациям KDIGO. У первой пациентки было отмечено повышение уровня сывороточного креатинина более чем в 1,5 раза от нормы. У второй пациентки, помимо повышения уровня креатинина, отмечалось снижение объема мочи за 6 ч до $0,45 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. ОПП у второй пациентки (2,2%) потребовало проведения сеанса интермитирующего гемодиализа.

При анализе явлений миелодепрессии отметили снижение уровня лейкоцитов 7 (15,9%) пациенток до уровня лейкопении 1–2-й степени по классификации Всемирной организации здравоохранения. Коррекцию проводили оригинальным методом экстракорпоральной фармакотерапии с эссенциальными фосфолипидами [1].

Среди 45 исследуемых пациенток был один летальный исход (2,2%). Смерть пациентки в послеоперационном периоде произошла на фоне развившейся тяжелой панцитопении, гипопротемии и гипоальбуминемии, острого почечного повреждения. Послеоперационные изменения привели в свою очередь к несостоятельности межкишечных анастомозов, перитониту, абдоминальному сепсису. Смерть наступила через 27 сут после плановой операции.

Обсуждение

Отличительной чертой наших пациенток стала развившаяся в послеоперационном периоде полиурия. Данное явление, на наш взгляд, может быть обусловлено двумя причинами. Первая – проведение интраоперационной высокообъемной инфузионной терапии и, соответственно, компенсаторное повышение диуреза [6]. Некоторые сомнения в этой версии вызывает максимальное увеличение диуреза к 3-м сут, когда влияние интраоперационной ИТТ вряд ли имеет значение. Второй причиной может быть полиурическая стадия острого почечного повреждения после применения нефротоксичной цисплатины. Для подтверждения или опровержения этих факторов мы проанализировали уровень креатинина и мочевины, которые оставались стабильными. Относительная стабильность этих показателей, по нашему мнению, обусловлена форсированием жидкостного обмена на фоне полиурии и расширением объема ИТТ. Отсутствие динамики в уровнях мочевины и креатинина не позволяют нам подтвердить версию развития полиурии на фоне токсического ОПП. Трудность состоит в том, что имеющиеся классификации ОПП (KDIGO, RIFLE и AKIN) рассчитаны преимущественно на пациентов без онкологической патологии и основываются на изменениях уровня креатинина или снижения диуреза. Ряд авторов считают, что уровень креатинина не является корректным маркером в онкологии из-за снижения его выработки у кахексичных больных [14]. Именно поэтому следующим исследуемым маркером острого почечного повреждения стал уровень липокалина, связанного с желатиной нейтрофилов (sNGAL). Уровень sNGAL продемонстрировал увеличение показателя к 3-м сут на 36,4% от верхней границы референтных значений.

Применение эффективной методики ГИИХ ограничено не только высокой стоимостью, но и большим числом осложнений [11, 12, 17]. Основными осложнениями, как уже говорилось, являются гематологическая токсичность и нефротоксичность [8, 10, 21]. Профилактика этих осложнений заключается в высокообъемной периоперационной ИТТ, которая в свою очередь может приводить к другим осложнениям (острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких) [2, 20]. Снижение объемов инфузионных сред, рекомендуемых для проведения данной методики многими авторами, могло бы стать

отправной точкой для обеспечения безопасности пациенток. Пациентки, лечение которых мы анализировали по данным историй болезни и процедурным листам, получили лечение в ГБУЗ «ООД» г. Иркутска в период с 2016 по 2020 г. Именно поэтому медицинский персонал при проведении лечения не мог ориентироваться на гайдлайны, опубликованные в 2020 г. [15, 16]. Тем не менее методика, представленная авторами, позволяет использовать более ограничительную тактику ИТТ в послеоперационном периоде. Дальнейшее снижение инфузионной нагрузки, на наш взгляд, возможно, но требует поиска более чувствительных маркеров ОПП, чем креатинин и объем суточного диуреза. Уменьшение инфузионной нагрузки и отсроченное увеличение уровня креатинина при повреждении почек могут приводить к росту гематологической токсичности и нефротоксичности. В литературе последних лет представлен ряд обзорных проспективно выполненных работ, демонстрирующих, что использование биомаркеров более эффективно для диагностики острой дисфункции почек по сравнению с креатинином [5]. Именно поэтому, на наш взгляд, при проведении дальнейших, более масштабных исследований таким маркером может стать липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (sNGAL). В нашем исследовании именно он реагировал на изменение состояния пациенток. Но слишком малая выборка не дает нам сделать какие-либо весомые выводы. Также, на наш взгляд, перспективным является исследование липокалина, связанного с желатиназой нейтрофилов в моче (uNGAL), и цистатина С. Возникающая миелодепрессия в нашем исследовании была абсолютно контролируемой и не привела к летальным осложнениям. Применяемая нами антибиотикоте-

рапия и метод экстракорпоральной фармакотерапии позволили держать уровень лейкоцитов под контролем, что являлось профилактикой развития септических осложнений. Общее количество осложнений и летальность в нашем исследовании меньше, чем приводит зарубежная литература. Причиной развития послеоперационных осложнений у умершей пациентки стали недооцененная тяжесть состояния перед операцией, выполнение расширенной мультиорганной резекции (экстирпация матки с придатками, перитонеумэктомия, оментэктомия, резекция подвздошной, слепой кишки, резекция сигмовидной, прямой кишки), интраоперационная кровопотеря в объеме 4 л, завышение дозы химиопрепаратов для проведения ГИИХ.

Заключение

После проведения ЦР с ГИИХ возникает полиурия, которая достигает максимума к 3-м сут. Объем диуреза может превышать 19 л за сутки. Ведение пациентов по принципу поддержания слаболожительного центрального венозного давления и слаботрицательного гидробаланса позволяет уменьшить жидкостную нагрузку на фоне волемической стабильности.

Дальнейшее снижение объемов инфузируемых препаратов возможно, но это требует дополнительных исследований по поиску более специфичных маркеров ОПП у пациенток представленной группы.

Сроки возникновения лейкопении не отличаются от таковых при системном введении цитостатиков.

Многокомпонентный и разносторонний подход в послеоперационном ведении пациенток в нашем исследовании позволил минимизировать уровень осложнений и летальных исходов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбачев В. И., Мориков Д. Д. Экстракорпоральная фармакокоррекция в лечении цитотоксической миелодепрессии. - Иркутск: ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2012. - илл. - 131с. ISBN978-5-89786-153-8.
2. Киреева Г. С., Сенчик К. Ю., Гафтон Г. И. и др. Химиоинфузионное лечение злокачественных опухолей / Под ред. А. М. Беляева, О. В. Леонтьева, М. В. Рогачева. - СПб.: СпецЛит, 2018. - 286 с. ISBN978-5-299-00912-5.
3. Киров М. Ю., Горобец Е. С., Бобовник С. В. и др. Принципы периоперационной инфузионной терапии взрослых пациентов // Анестезиология и реаниматология. - 2018. - № 6. - С. 82-103. <https://doi.org/10.17116/anesthesiology201806182>.
4. Мориков Д. Д., Шелехов А. В., Горбачев В. И. и др. Анестезиологическое обеспечение циторедуктивных операций с применением гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии у больных раком яичника // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2019. - Т. 16, № 5. - С. 24-30. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-5-24-30>.
5. Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Молчан Н. С. и др. Острое повреждение почек при операциях на сердце с использованием искусственного крово-

REFERENCES

1. Gorbachev V.I., Morikov D.D. *Ekstrakorporalnaya farmakokorreksiya v lechenii tsitotoksicheskoy miyelodepressii*. [Extracorporeal pharmacological correction in the treatment of cytotoxic myelodepression]. Irkutsk, GBOU DPO IGMAPO Publ., 2012, 131 p. ISBN978-5-89786-153-8.
2. Kireeva G.S., Senchik K.Yu., Gafton G.I. et al. *Khimioperfuzionnoye lecheniye zlokachestvennykh opukholey*. [Chemoperfusion treatment of malignant tumors]. A.M. Belyaev, O.V. Leontiev, M.V. Rogachev, eds., St. Petersburg, SpetsLit. Publ., 2018. 286 p. ISBN978-5-299-00912-5.
3. Kirov M.Yu., Gorobets E.S., Bobovnik S.V. et al. Perioperative fluid therapy in adults. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2018, no. 6, pp. 82-103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anesthesiology201806182>.
4. Morikov D.D., Shelekhov A.V., Gorbachev V.I. et al. Anesthesiological support of cytoreductive operations using hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with ovarian cancer. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 5, pp. 24-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-5-24-30>.
5. Polushin Yu.S., Sokolov D.V., Molchan N.S. et al. Acute kidney injury in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology*

- обращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 38-47. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-6-38-47>.
6. Смешной И. А., Пасечник И. Н., Скобелев Е. И. и др. Оптимизация инфузионной терапии в плановой абдоминальной хирургии // Общая реаниматология. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 4-15. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-5-4-15>.
 7. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – илл. – 239 с. ISBN978-5-85502-262-9.
 8. Харламов У. В., Важенин А. В., Привалов А. В. и др. Функциональное состояние почек при гипертермической интраперитонеальной химиотерапии у больных раком яичника // Нефрология и диализ. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 436-437.
 9. Шелехов А. В., Дворниченко В. В., Радостев С. И. и др. Опыт применения технологии циторедуктивной хирургии с методом интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиотерапии в лечении больных распространенным раком яичников // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 58-63. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-58-63.
 10. Cata J.P., Zavala A.V., Van Meter A. et al. Identification of risk factors associated with postoperative acute kidney injury after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a retrospective study // Intern. J. Hypertherm. – 2018. – Vol. 34, № 5. – P. 538-544. doi: 10.1080/02656736.2017.1368096.
 11. Charo L.M., Jou J., Binder P. et al. Current status of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer in the United States // Gynecol Oncol. – 2020. – Vol. 159, № 3. – P. 681-686. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.09.022.
 12. Cortez A.J., Tudrej P., Kujawa, K.A. et al. Advances in ovarian cancer therapy // Cancer Chemother Pharmacol. – 2018. – Vol. 81. – P. 17-38. DOI:10.1007/s00280-017-3501-8.
 13. Foster J.M., Sleightholm R., Patel A. et al. Morbidity and mortality rates following cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy compared with high-risk surgical oncology procedures // JAMA Netw Open. – 2019. – Vol. 2, № 1. – P. e186847. Published online 2019 Jan 11. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6847.
 14. Gallieni M., Cosmai L., Porta C. Acute kidney injury in cancer patients // Contrib. Nephrol. – 2018. – Vol. 193. – P. 137-148. doi: 10.1159/000484970.
 15. Hübner M., Kusamura S., Villeneuve L. et al. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced recovery after surgery (ERAS[®]) Society Recommendations - Part I: Preoperative and intraoperative management // Eur. J. Surg. Oncol. – 2020. – Vol. 46, № 12. – P. 2292-2310. doi: 10.1016/j.ejso.2020.07.041.
 16. Hübner M., Kusamura S., Villeneuve L. et al. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society Recommendations - Part II: Postoperative management and special considerations // Eur. J. Surg. Oncol. – 2020. – Vol. 46, № 12. – P. 2311-2323. doi: 10.1016/j.ejso.2020.08.006.
 17. Iavazzo C., Spiliotis J. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer: a "useless intraoperative fever" or the next hot voice in the surgical management of the "silent killer"? // Arch. Gynecol. Obstet. – 2018. – Vol. 298, № 4. – P. 673-674. doi: 10.1007/s00404-018-4877-3.
 18. Kapoor S., Bassily-Marcus A., Yunen R.A. et al. Critical care management and intensive care unit outcomes following cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // World J. Crit. Care Med. – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 116-123. doi: 10.5492/wjccm.v6.i2.116.
 19. Kossai M., Leary A., Scoazec J.-Y. et al. Catherine ovarian cancer: a heterogeneous disease // Pathobiology. – 2018. – Vol. 85. – P. 41-49. doi: 10.1159/000479006.
 20. Shamavonian R., McLachlan R., Fisher O.M. et al. The effect of intraoperative fluid administration on outcomes of patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // J. Gastrointest. Oncol. – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 235-243. doi:10.21037/jgo.2018.12.11.
 21. Sin E.I., Chia C.S., Tan G.H.C. et al. Acute kidney injury in ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy // Intern. J. of Hyperthermia. – 2017. – Vol. 33, № 6. – P. 690-695. doi:10.1080/02656736.2017.1293304.
 - and Resuscitation, 2021, vol. 18, no. 6, pp. 38-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-6-38-47>.
 6. Smeshnoy I.A., Pasechnik I.N., Skobelev E.I. et al. Optimization of infusion therapy in elective abdominal surgery. *Obschaya Reanimatologiya*, 2018, vol. 14, no. 5, pp. 4-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-5-4-15>.
 7. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoschi naseleniyu Rossii v 2020*. [State of oncological care for the population of Russia in 2020]. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadov, eds., Moscow, National Medical Research Radiological Centre of the Russian Ministry of Health, Filial FGBU NMITS Radiologii Minzdrava Rossii Publ., 2021, 239 p. ISBN978-5-85502-262-9.
 8. Kharlamov U.V., Vazhenin A.V., Privalov A.V. et al. Functional state of the kidneys during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Nefrologiya i Dializ*, 2018, vol. 20, no. 4, pp. 436-437. (In Russ.)
 9. Shelekhov A.V., Dvornichenko V.V., Radostev S.I. et al. Experience in the application of cytoreductive surgery technology with the method of intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. *Sibirsky Onkologicheskyy Zhurnal*, 2018, vol. 17, no. 3, pp. 58-63. (In Russ.) doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-58-63.
 10. Cata J.P., Zavala A.V., Van Meter A. et al. Identification of risk factors associated with postoperative acute kidney injury after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a retrospective study. *Intern. J. Hypertherm.*, 2018, vol. 34, no. 5, pp. 538-544. doi: 10.1080/02656736.2017.1368096.
 11. Charo L.M., Jou J., Binder P. et al. Current status of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer in the United States. *Gynecol. Oncol.*, 2020, vol. 159, no. 3, pp. 681-686. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.09.022.
 12. Cortez A.J., Tudrej P., Kujawa, K.A. et al. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 2018, vol. 81, pp. 17-38. doi:10.1007/s00280-017-3501-8.
 13. Foster J.M., Sleightholm R., Patel A. et al. Morbidity and mortality rates following cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy compared with high-risk surgical oncology procedures. *JAMA Netw Open*, 2019, vol. 2, no. 1, pp. e186847. Published online 2019 Jan 11. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6847.
 14. Gallieni M., Cosmai L., Porta C. Acute kidney injury in cancer patients. *Contrib. Nephrol.*, 2018, vol. 193, pp. 137-148. doi: 10.1159/000484970.
 15. Hübner M., Kusamura S., Villeneuve L. et al. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced recovery after surgery (ERAS[®]) Society Recommendations - Part I: Preoperative and intraoperative management. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2020, vol. 46, no. 12, pp. 2292-2310. doi: 10.1016/j.ejso.2020.07.041.
 16. Hübner M., Kusamura S., Villeneuve L. et al. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society Recommendations - Part II: Postoperative management and special considerations. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2020, vol. 46, no. 12, pp. 2311-2323. doi: 10.1016/j.ejso.2020.08.006.
 17. Iavazzo C., Spiliotis J. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer: a "useless intraoperative fever" or the next hot voice in the surgical management of the "silent killer"? *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2018, vol. 298, no. 4, pp. 673-674. doi: 10.1007/s00404-018-4877-3.
 18. Kapoor S., Bassily-Marcus A., Yunen R.A. et al. Critical care management and intensive care unit outcomes following cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 6, no. 2, pp. 116-123. doi: 10.5492/wjccm.v6.i2.116.
 19. Kossai M., Leary A., Scoazec J.-Y. et al. Catherine ovarian cancer: a heterogeneous disease. *Pathobiology*, 2018, vol. 85, pp. 41-49. doi: 10.1159/000479006.
 20. Shamavonian R., McLachlan R., Fisher O.M. et al. The effect of intraoperative fluid administration on outcomes of patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J. Gastrointest. Oncol.*, 2019, vol. 10, no. 2, pp. 235-243. doi:10.21037/jgo.2018.12.11.
 21. Sin E.I., Chia C.S., Tan G.H.C. et al. Acute kidney injury in ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *Intern. J. of Hyperthermia*, 2017, vol. 33, no. 6, pp. 690-695. doi:10.1080/02656736.2017.1293304.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, 664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100. Тел.: +7 (3952) 46–53–26.

Морилов Дмитрий Дмитриевич
*кандидат медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: mdd71@mail.ru
http://orcid/0000-0001-7814-511X*

Горбачев Владимир Ильич
*доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: gorbachevvi@yandex.ru
http://orcid/0000-0001-6278-9332*

Шелехов Алексей Владимирович
*доктор медицинских наук,
профессор кафедры факультетской хирургии.
E-mail: avshirkru@yandex.ru
http://orcid/0000-0001-6666-5951*

Радостев Сергей Иванович
*ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
ассистент кафедры факультетской хирургии.
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1.
Тел.: +7 (3952) 24-38-25.
E-mail: radosergey@yandex.
http://orcid/0000-0001-9299-0002*

*ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»,
664035, Иркутск, улица Фрунзе, д. 32.
Тел.: +7 (3952) 21–42–20.*

Павлов Александр Георгиевич
*врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии и реанимации № 4.
E-mail: alex.p79@mail.ru
http://orcid/0000-0001-9585-6714*

Дворниченко Виктория Владимировна
*доктор медицинских наук, профессор, президент.
E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com
http://orcid/0000-0002-1777-5449*

Морилов Никита Дмитриевич
*ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова» МО РФ,
курсант 6-го курса факультета подготовки врачей
для воздушно-космических сил.
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.
Тел.: + 7 (812) 329–71–21.
E-mail: morikov-2011@mail.ru
http://orcid/0000-0002-4497-1242*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Irkutsk Medical Academy of Continuous Professional Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 100, Yubileyny R.D., Irkutsk, 664049. Phone: +7 (3952) 46–53–26.

Dmitry D. Morikov
*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department. Email: mdd71@mail.ru
http://orcid/0000-0001-7814-511X*

Vladimir I. Gorbachev
*Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department. Email: gorbachevvi@yandex.ru
http://orcid/0000-0001-6278-9332*

Aleksey V. Shelekhov
*Doctor of Medical Sciences, Professor of Faculty Surgery Department. Email: avshirkru@yandex.ru
http://orcid/0000-0001-6666-5951*

Sergey I. Radostev
*Irkutsk State Medical University, Assistant of Faculty Surgery Department. 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003. Phone: +7 (3952) 24-38-25. Email: radosergey@yandex.ru
http://orcid/0000-0001-9299-0002*

Regional Oncology Dispensary, 32, Frunze St., Irkutsk, 664035. Phone: +7 (3952) 21–42–20.

Aleksandr G. Pavlov
*Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 4. Email: alex.p79@mail.ru
http://orcid/0000-0001-9585-6714*

Viktoriya V. Dvornichenko
*Doctor of Medical Sciences, Professor, President. Email: vv.dvornichenko@gmail.com
http://orcid/0000-0002-1777-5449*

Nikita D. Morikov
*S.M. Kirov Military Medical Academy, The Student of the 6th Year of Training, Department of Aerospace Physicians. 6, Academician Lebedev St., St. Petersburg, 194044. Phone: + 7 (812) 329–71–21. Email: morikov-2011@mail.ru
http://orcid/0000-0002-4497-1242*