**План:**

1. История развития метода общей гипертермии в лечении злокачественных опухолей.

2. Физиологическое влияние общей гипертермии на организм.

3. Показания и противопоказания в применении метода общей гипертермии.

4. Анестезиологическое пособие при применении общей гипертермии.

5. Список литературы.

На протяжении многих лет вопрос о применении температурного фактора при лечении злокачественных опухолей оставался дискуссионным. Гипертермия уже неоднократно привлекала внимание онкологов. Анализ литературы, посвященный использованию гипертермии для лечения злокачественных новообразований, позволяет выделить три периода изучения этого вопроса. Первый период, относящийся в основном ко второй половине прошлого столетия, характеризуется эмпирическим подходом к использованию тепловых воздействий в онкологии. Второй период охватывает первые шесть десятилетий текущего столетия. Он представлен многочисленными попытками научного обоснования применения высоких температур в экспериментальной и клинической онкологии. Третий период, начавшийся с 60-х годов, можно охарактеризовать как этап углубленного изучения гипертермии и эффективности использования ее в качестве компонента комплексного лечения. Этот период представлен целой серией сообщений, отношение к которым было то излишне восторженным, то необоснованно скептическим.

В литературе неоднократно приводились случаи замедления или остановки роста злокачественных опухолей у человека и даже их полного исчезновения после инфекционных заболеваний, протекающих с высокой температурой. В серии экспериментальных работ были определены температурные режимы, необходимые для разрушения опухолевых клеток.

Выделяют 3 температурные зоны гипертермии:

1. Когда опухоль разогревается до 38-400 С, возможно усиление и роста.

2. При достижении температурного интервала 40-420 С происходит сенсибилизация опухоли к химиопрепаратам и ионизирующему излучению.

3. При разогреве опухоли свыше 43-440 С наблюдается гибель опухолевых клеток. Экспозиционные режимы повреждения опухоли составляют при 420 С - 120 минут, при 430 С - 60 минут, при 440 С - 30 минут, а при 450 С - всего 15 минут. Гипертермия усиливает повреждение опухолевых тканей при одновременном воздействии высокой температуры и цитостатиков и при этом не приводит к снижению иммунитета. Исследование показали, что с увеличением температуры значительно возрастает противоопухолевая активность химиотерапевтических средств, увеличивается накопление меченых противоопухолевых препаратов в опухоли и метастатических очагах.

В середине 70-х годов в США стали использовать разогрев горячей водой в скафандре или специальной одежде, но это затрудняло контроль за состоянием пациента и коррекцию температурного режима. Температура теплоносителя в данных исследованиях не превышала 440 С, температура тела больного соответственно была 41,8-42,40С, преобладал перегрев поверхностных тканей, что приводило к ожогам.

К этому времени относятся попытки использования экстракорпоральной гипертермии при помощи аппаратов типа АИК. Несмотря на достаточную равномерность перегрева внутренних органов, недостатками данного метода являются неизбежный гемолиз, длительное время разогрева, так как температура поступающей в сосудистое русло крови не может быть значительно выше температуры тела больного и не превышает 430С, максимальная температура тела, достигаемая при экстракорпоральной гипертермии, составляет 41,5-41,80С. Так разогретой крови, поступая прямо к сердцу, может приводить к развитию миокардита и сердечно-сосудистой недостаточности.

С 1969 года в Белорусском НИИ онкологии и медицинской радиологии стала изучаться водоструйная гипертермия, при которой тело больного постоянно орошалось горячей водой. Температура теплоносителя достигала 430С. Этот метод имел преимущества по сравнению с нагревом в ванной (лучший доступ к больному, возможность быстрого охлаждения), но сохранил большинство недостатков методов с применением ванны: перегрев преимущественно поверхностных тканей, ожоги и некрозы кожи в месте падения струи воды. В связи с тем, что больной при температуре на коже свыше 410С страдает ЦНС, сеансы общей гипертермии стали проводить под наркозом.

Применение высокочастотных электромагнитных полей для достижения перегрева началось с 70-х годов. Преимущества электромагнитной гипертермии по сравнению с воздушной и водоструйной состоят в том, что тело больного разогревается “изнутри”, прогрев тканей при этом равномерный, не происходит повреждения кожных покровов, возможность эффективного управления процессом разогрева. На фоне максимального разогрева вводились химиопрепараты, причем возможно снижение дозы лекарств на 50% без потери эффекта. За время процедуры проводилось постоянная корректировка водно-электролитного баланса; контролировались изменение следующих показателей: температура в прямой кишке, пищеводе, под кожей, в мышце, в опухоли, наружном слуховом проходе, внутри кровеносного сосуда:

- систолическое и диастолическое давление;

- среднее давление крови;

- ЧСС, ЧДД;

- анализ ЭКГ.

Выведение больного наркоза проводилось на уровне температуры 390С. В первые часы после окончания сеанса больной переводился в палату интенсивной терапии, где проводилось восполнение потери воды и электролитов. В последующие 1-7 суток осуществлялась дезинтоксикационная терапия.

СВЧ гипертермия может оказывать следующее влияние на жизненно-важные органы.

**1. Сердечно-сосудистая система и дыхание.**

При температуре тела увеличивается число сердечных сокращений, которое остается на высоких цифрах и в период стабилизации температуры ...., в периоде охлождения число сердечных сокращений понижается, но остается выше нормы, аналогично изменяется АД и ЧДД.

Таким образом, общие закономерности сдвигов в ССС и дыхательной системе укладываются в три условно выделенных формы:

1. Нарастание изменений.

2. Стабилизация показателей на высоких уровнях.

3. Нормализация показателей.

**2. Печень**

При проведении сеанса гипертермии в крови скапливается значительное количество недоокисленных продуктов обмена, элементы деградации опухолевого белка и распада опухолевой ткани, происходит изменение электролитного состава, рН крови и другие патологические сдвиги, которые могут оказать влияние на состояние обменных процессов в печеночных клетках. Поэтому нужно соблюдать все правила проведения общей гипертермии, подбирать адекватное анестезиологическое пособие, чтобы это не привело к существенным нарушениям функционального состояния печени.

**3.Почки**

В условиях общей гипертермии резко увеличивается нагрузка на почки, это связано с непосредственным влиянием тепла на их функцию. Это сопровождается изменением фильтрационно-реабсорбционной способности почек. Эти изменения не выходят за пределы физиологически допустимых, потому не представляют угрозы для жизни пациентов и являются обратимыми.

**4. Водно-электролитный обмен**

Общее перегревание организма ведет к выраженным нарушениям ВЭО, характер и степень которого зависят от длительности, методики применения. Угрожающих жизни электролитных расстройств не происходит, однако не исключена их потенциальная опасность особенно, если учесть, что электромагнитный компонент гомеостаза имеет существенное значение у онкобольных страдающих далеко зашедшими формами заболевания.

**5. Надпочечники**

Происходит усиление функции коры надпочечников, усиление кортикостероидной продукции, во время лечебного сеанса сопровождается выделением в первую очередь свободных кортикостероидов. Нормализация функции надпочечников в основном происходит к концу 2 недели после процедуры.

**6. Кислотно-основное равновесие**

Является интегральным показателем окислительно-восстановительных процессов и отражает состояние жизненно-важных органов. В период гипертермии наблюдались сдвиги в метаболическом звене КОР, чаще всего в сторону субкомпенсированного, а иногда и декомпенсированного ацидоза.

**7. Гематологический статус**

Анализ данных литературы свидетельствует об отсутствии единого взгляда на динамику состава периферической крови в условиях искусственной гипертермии. Наиболее уязвимым звеном кроветворения является лейкопоэз, более монотонные сдвиги в системе лимфопоэза. Эритропоэз характеризуется небольшими изменениями по сравнению с исходными данными, однако число эритроцитов ниже нормы. Меньше всего изменяется тромбопоэз.

**8. Гемокоагуляционный статус**

Основные показатели коагулограммы в процессе сеансов и после, как правило не отмечались от исходных и находились в пределах нормы или очень близких к ней значений.

**9. Углеводный обмен.**

Исходные показатели УО судя по средним показателям концентрации глюкозы, содержания инсулина, молочной кислоты и ПВК в сыворотке крови не отличались от нормы.

**10. Иммунологический статус**

У больных подвергшихся комплексному лечению с использованием СВЧ-гипертермии, имеет место исходное угнетение иммунобиологической реактивности. Это выражалось в снижении числа лимфоцитов и моноцитов в периферической крови уменьшение количества Т-лимфоцитов, угнетении реакции бласттрансформации. Но в дальнейшем все показатели восстанавливались до нормы. У большей части больных как в процессе комплексного лечения, так и после него показатели клеточного.....

Таким образом, воздействие на организм больного собственно гипертермии и электромагнитного поля сопровождается расстройством гомеостаза во время процедуры, что делает поиск оптимальных вариантов анестезиологического пособия сложной и актуальной задачей.

Существуют ***следующие показания к общей гипертермии*** (по данным Карева И.Д., Соколовой Т.В., Королевой И.А., Монахова А.Т. - НГМА, г. Н. Новгород):

1. Местно распространенные опухоли Т3-Т4.

2. Диссиминированные химиорезистентные опухоли.

3. Рак у больных второй клинической группы, которым показана неадъювантная и адъювантная химиотерапия.

4. Саркома опорно-двигательного аппарата и внутренних органов.

Противопоказания (по данным Фрадкина С.З., Теаврид Э.А., Трулын З.С., Рысина Т.В. и т.д. – Минск)

* + Кахексия
  + Выраженный симптом опухолевой интоксикации, сопровождающийся нарушением функции жизненно важных органов и систем
  + инфаркт миокарда
  + - расстройства мозгового кровообращения (даже в анамнезе)
  + гипертоническая болезнь
  + Сахарный диабет средней и тяжелой степени тяжести
  + Сердечная недостаточность с застойными явлениями у больных, получающих поддерживающее лечение глюкокортикоидами и мочегонными
  + Заболевания печени и почек со значительным нарушением их функций
  + Метастазы в головном мозге

Преимущества данного метода

Преимущества химиотерапии в условиях общей гипертермии перед обычной химиотерапией являются:

* + прямая гибель опухолевых клеток при нагревании в температурных интервала 42,7 42 С;
  + Возможность уменьшения дозы вводимых цитостатиков до 50% с одновременным усилением противоопухолевого эффекта и снижением нефротоксического, кардиотоксического, гепатотоксического действия химиопрепаратов;
  + Стимуляция иммунной системы организма, которая снижена у онкобольных;
  + Общая гипертермия является методом выбора при проведении адъювантной химиотерапии, т.к. усиливает противоопухолевый эффект;

- При местнораспространенных опухолях, особенно при раке молочной железы, саркомах, раке яичника, почки и других, проведение 1-2 сеансов позволяет уменьшить их размеры и провести оперативное лечение.

Существуют различные методики анестезиологического обеспечения, которые в сочетании с разработанными схемами инфузионной терапии обеспечивающие адекватную защиту организма, сохранение большинства показателей гомеостаза во время общей гипертермии. Приведем данные исследований ученых, занимающихся этой проблемой:

* 1. В процессе сеансов температуру тела повышали в течение 48-118 мин: до 41,5 0,5 С в прямой кишке, до 40,5 0,5 С в пищеводе и поддерживали ее 144-224 минуты. На уровне “плато” температуры проводили часто используемые при лечении злокачественных лимфом схемы полихимиотерапии: ЦВПП, ФУОП. Гипертермию осуществляли под эндотрахеальным наркозом: ГОМК, калипсол, фентанил с эффективным охлаждением головы (температура гипотерма была 2,5-10 С, температура наружного слухового прохода около барабанной перепонки 37,1 0,5 С). Во время сеанса проводился электромониторинг, коррекция водного и электролитного балансов, исследовались реологические показатели крови. Анализ полученных данных позволяет отметить, что противоопухолевые препараты, вводимые в организм на пике температуры, усиленно поглощаются опухолевыми клетками и в результате этого достигается гораздо лучший эффект, чем при применении схем только химиотерапии. В процессе работы наблюдался неярко выраженный интоксикационный синдром, нефротоксичность, термические ожоги кожи и спинного мозга. Тем не менее, полученные результаты свидетельствуют о том, что при хорошей организации анестезиолого-реанимационной службы можно избежать и скорригировать вышеуказанные осложнения.
  2. Сеансы гипертермии водоструйным способом при помощи установки “Циклон-22” на фоне гипертермии под эндотрахеальным наркозом с защитой головного мозга аппаратом “Холод-2Ф” (2.1.)
  3. При этом сахар повышается до 33-38 ммоль л (за 30 мин введение 20% раствора глюкозы 2,5 г кг чел. В среднем вводится 680 г глюкозы. Одновременно корректируем водноэлектролитный и белковый обмен.
  4. Первое введение 5-фторурацила из расчета 30 мг кг в в капельно в течение 2 часов, на фоне “плато закисления”, который достигается на втором часу от начала гипергликемии и с этого момента начинается гипертермия;
  5. Режимы: теплоноситель “Циклон” t=42,5 С, ректальная t= 41,2 С, в пищеводе t=40,4 С, гипотермия +5,6 С. Продолжительность –3,3 часа.
  6. рое введение 5-фторурацила – после выхода на постоянный заданный режим (30 мг кг в в струйно).

Общий объем вводимой жидкости за сеанс – 8,5 л; диурез составил 5,7 л (баланс + 2,8 л. Продолжительность сеанса 5-6 ч. Осложнений не было.

После сеанса: 1. Снижение общего белка на 6-8 г л; 2. Понижение альбумин-глобулинового коэффициента; 3. Увеличение времени свертывания крови на 7-8 мин без изменения показателей гематокрита; 4. КОС меняется незначительно в сторону метаболического ацидоза и не требует коррекции.

3. Применение контактного способа анилин-парафино-….. смесью использовались различные виды наркоза, ИВЛ, воздушно-кислородная смесь (2.2).

До и после согревания вводили растворы глюкозы до ее концентрации в крови свыше 20 ммоль л. Безопасность обеспечивалась биохимическим мониторингом. Продолжительность перегрева (более 41 С в пищеводе и прямой кишке) превышала 3 ч.

***Основные факторы риска:***

* + гиперосмия – поэтому контроль за осмолярностью плазмы и другими параметрами гомеостаза играют главную роль
  + в и после гипертермического периода основная опасность – быстрое развитие интоксикационного синдрома, степень тяжести которого коррелирует с характером и массой опухоли, состоянием дезинтоксикационной системы.

Возможная борьба – гемосорбция, ГБО и др. – даже однократный сеанс может вызвать некроз слизистой, который приведет к кровотечению, перфорации, обширным раковым поражениям. Поэтому в ряде случаев были необходимы неотложные хирургические вмешательства реконструктивного характера. Возникающие нередко состояния анемии затрудняет лечение этих осложнений.

* 1. Ученые из Иванова проделали следующую работу (2.3):

Всего проводилось 42 сеанса, при режиме 41,5-42 С (rectum) с экспозицией 2,5 ч водоструйным способом при помощи аппарата “Циклон-22”. Лечение комплексное: общая гипертермия с искусственной гипергликемией и химиотерапией.

***Премедикация:***

* + атропин и аминазин. Они ускоряют рост температуры rectum при ОГ до 0,6 С за 10 минут. Однако при затянувшейся подготовке к ОГ больной может остыть, если не принять специальные меры.

Психогенные реакции могут быть сняты поверхностным наркозом. Для этого используют закись азота, ГОМК, НЛА, фторотан. При ОГ не отмечено увеличение потребности в анестетиках.

Для сохранения функции сердца – ИВЛ, введение кортикостероидов, средних гликозидов, иногда применяется управляемая гипотония с комбинацией дроперидола, фторотана, аминазина и антигистаминов. Эффект достигается легко и при помощи небольших доз. Экспериментальные данные – усиление эффекта аминазина при ОГ. Изменение ЭКГ – в литературе нет (Александров, 1980).

При нагревании до 42,6 С в 1-м случае наблюдалась фибрилляция желудочков сердца, поэтому выше 42 С не нагревали.

Сочетание ОГ и ИГГ вызывает метаболический ацидоз, поэтому концентрация глюкозы должна быть не более 12 ммоль л, это достигается введением NaHCO3.

Таким образом, проведенные исследования позволяют заключить, что ЭМ-гипертермии с химиотерапией является эффективным средством лечения больных с резистентными к традиционным методам лечения, и при хорошей организации анестезиолого-реанимационной помощи можно избежать или скорригировать различные осложнения.

**Список литературы:**

1. В.Ч. Пугачев, А.М. Наталнов “Общая электромагнитная гипертермия в лечении злокачественных лимфом”.

2.  Всесоюзный симпозиум с международным участием “Применение гипертермии в онкологии” (тезисы докладов), 28-29 мая 1986 г. Москва.

2.1. В.Б. Альбицкий “Применение общей управляемой гипертермии в сочетании с внутрипартальной химиотерапией при метастатических опухолях печени. г. Иваново.

2.2. У.В. Баллюзен, В.Н. Мапатул “Клиническая оценка общей искусственной гипертермии как метода лечения далеко зашедших стадий злокачественных стадий злокачественных новообразований. г. Иваново.

2.3. Ю.А. Вартин, С.В. Каталин “Особенности анестезиологического и реанимационного пособия при обеспечении общей гипертермии”. г. Иваново.

2.4. С.В. Потамин, В.В. Кулемин “Общая управляемая гипертермия гипергликемия и монохимиотерапия 5-фторурацилом при комбинированном лечении рака прямой кишки”. г. Иваново.

2.5. Р.С. Мадамехаджиев “Полихимиотерапия на фоне искусственной гипертермии гипергликемии при злокачественных новообразованиях”. г. Ташкент.