



003055554

На правах рукописи

КЛИШКОВСКАЯ Альбина Фёдоровна

**ВЛИЯНИЕ ОБЩЕЙ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ
ГИПЕРТЕРМИИ В СОЧЕТАНИИ С
ПОЛИХИМИОТЕРАПИЕЙ В УСЛОВИЯХ ТОТАЛЬНОЙ
ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ НА ОСНОВНЫЕ
ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
БОЛЬНЫХ**

14.00.19-лучевая диагностика и лучевая терапия

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Нижний Новгород, 2007 г.

Работа выполнена в Нижегородской государственной медицинской академии (ректор член-корреспондент РАМН, профессор **В.В. Шкарин**) на кафедре лучевой диагностики и онкологии, на базе ФГУЗ медсанчасти № 153 Федерального медико-биологического агентства.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **И.Д. Карев**

доктор медицинских наук **Ю.Д. Бричкин**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Ю.В. Белоусов**

доктор медицинских наук **Г.А. Максимов**.

Ведущая организация:

Медицинский Радиологический Научный Центр РАМН г. Обнинск

Защита состоится «18» апреля 2007 г. в 12 час.
на заседании диссертационного Учёного совета Д 208.061.02
Нижегородской государственной медицинской академии
(603005, г. Н.Новгород, пл. Минина, 10/1)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Нижегородской государственной медицинской академии

Автореферат разослан «1» мая 2007 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Е.Ф. Лукушкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Неудовлетворительные результаты борьбы против диссеминированного рака дают дополнительный стимул для разработки новых методов лечения. Одним из них является общая гипертермия, которая не только вызывает повреждение опухолевых клеток, но также усиливает противоопухолевую активность химиотерапевтических средств (Яворский В.В., 1964, Карев И.Д., 1997, 1999, Kazuo S., 1967), не изменяя иммунобиотические свойства ослабленного организма онкологического больного (Кавецкий Р.Е., 1974).

Вместе с тем, несмотря на успехи при использовании ОВЧГ в лечении запущенных онкологических больных и расширяющуюся географию её применения, многие онкологи сдержанно относятся к этому методу лечения в связи с увеличением числа осложнений и токсических реакций.

В имеющейся литературе отсутствуют работы, в которых была бы отражена анестезиологическая методика, позволяющая избежать развития теплового шока во время гипертермии и постгипертермическом периоде, определены роль гиповолемии и болевой импульсации в генезе теплового шока, режимы безопасного нагрева головного мозга и печени и рассмотрено влияние высокой температуры на непосредственные результаты лечения.

Цель исследования. Разработать методику анестезиологического пособия и патогенетическую терапию нарушений гомеостаза, обеспечивающих безопасное проведение высокотемпературной общей гипертермии у онкологических больных.

Задачи исследования

1. Исследовать влияние общей высокочастотной гипертермии на показатели гомеостаза онкологических больных, определить основные нарушения, в том числе роль гиповолемии и болевой импульсации на развитие теплового шока.
2. Оценить эффективность различных вариантов комплексной анестезиологической защиты при высокотемпературной общей высокочастотной гипертермии.

3. Исследовать глубинную температуру головного мозга и печени при высокотемпературной гипертермии, её влияние на функцию органа, определить режимы безопасного нагрева.

4. Исследовать влияние температурного режима общей высокочастотной гипертермии на непосредственные результаты лечения больных с метастатическим поражением печени.

Научная новизна. В диссертационной работе впервые:

- представлен анализ динамики основных показателей гомеостаза у онкологических больных при проведении общей высокочастотной гипертермии в температурном режиме 42-43°C в сочетании с химиотерапией, определены основные патофизиологические сдвиги;
- разработана методика анестезиологического пособия, позволяющая обеспечить безопасное проведение высокотемпературной общей высокочастотной гипертермии онкологическим больным;
- исследована глубинная температура головного мозга и печени во время общей высокочастотной гипертермии и определены режимы безопасного нагрева.

Практическая значимость. Разработана методика сбалансированной общей анестезии и интенсивной терапии при общей высокочастотной гипертермии в режиме (Т 42,5 - 43°C) у онкологических больных, позволяющая уменьшить число и тяжесть осложнений во время и после проведения общей высокочастотной гипертермии.

Исследование глубинной температуры головного мозга позволило разработать режимы его безопасного нагрева, а знание температуры паренхимы печени дает возможность расширить показания к лечению больных с метастатическим поражением этого органа.

Использование высокотемпературных режимов в лечении диссеминированных опухолей с метастазами в печень даёт возможность улучшить непосредственные результаты лечения больных.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практику работы Нижегородского городского онкологического диспансера, медсанчасти № 153 Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при МЗ РФ, Дорожной клинической больницы Горьковской железной дороги.

Апробация диссертации. Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на:

- Международном форуме «Онкология на рубеже XXI века» (Москва, 1999).
- II съезде онкологов стран СНГ (Киев, 2000).
- Республиканском съезде онкологов (Казань, 2000).
- Научно-практической конференции онкологов и врачей общей лечебной сети (Оренбург, 2001).
- Конференции сотрудников кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии Нижегородской государственной медицинской академии (Нижний Новгород, 2001).
- Конференции практических врачей Нижегородского онкологического диспансера (Нижний Новгород, 2003).
- Третьей Всероссийской научно-методической конференции «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии» (Геленджик, 17-19 мая 2006).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 24 печатные работы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Комплексная методика анестезиологического пособия с включением наркотических анальгетиков и метаболических препаратов является эффективным методом защиты пациента при общей высокочастотной гипертермии в высокотемпературном режиме (42,5°C - 43°C).
2. Радиотермометрия является информативным методом контроля разогрева глубинных структур головного мозга и печени при общей высокочастотной гипертермии.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики материала и методов исследования, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа изложена на 158 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 рисунками и 32 таблицами. Список литературы включает в себя 243 работы, в том числе, 135 работ отечественных и 108 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

Объектом исследования явились 240 больных с диссеминированными опухолями различной локализации, возраст которых составил в среднем $52 \pm 11,6$ лет. Больные поступали на лечение неоднократно, поэтому было проведено 333 сеанса общей гипертермии в сочетании с полихимиотерапией.

Первичные опухоли были верифицированы при морфологическом исследовании, метастатические поражения подтверждены данными ультразвукового исследования, компьютерной томографии, рентгенографии, биопсии.

Больные, вошедшие в настоящее исследование, имели полиорганную патологию, объясняющуюся не только сопутствующими заболеваниями и осложнениями рака, но также и применением химиотерапии и лучевой терапии. Все наблюдаемые нами больные согласно шкале тяжести состояния (ASA) имели III класс.

Больные были разделены на две группы, которые отличались по методике анестезиологического пособия.

С целью снижения степени анестезиологического риска пациентам после исследования клинических и биохимических показателей проводилась коррекция гомеостаза. Накануне проведения общей гипертермии у 100% больных катетеризировалась одна из центральных вен. Гипертермия индуцировалась при помощи компьютеризированного комплекса для общей высокочастотной управляемой гипертермии «ЮГ-ВЧГ» с рабочей частотой электромагнитного излучения 13,56 МГц, оснащённого системой датчиков для температурного мониторинга, которые вводили в наружный слуховой проход, прямую кишку, на фоне ПХТ, в условиях ТВА. Скорость разогрева регулировалась вручную. После достижения температуры $42-43^{\circ}\text{C}$, данный температурный режим поддерживался 80 минут. Затем проводилось отключение генератора и спонтанное снижение температуры пациента. Краниocereбральная гипотермия для защиты головного мозга от перегрева проводилась с помощью аппарата «Холод-2Ф», искусственная вентиляция легких - аппаратом «РО-6-03». После окончания процедуры больной переводился, в палату интенсивной терапии, где продолжалась пролонгированная ИВЛ, инфузионная терапия. Изучались общепринятые клинические и функциональные методы оценки состояния жизненно важных органов и систем, данные общих и биохимических лабораторных исследований. Радиотермометрия головного мозга и печени осуществлялась радиотермометром РТм-17.

ТВА проводилась по двум методикам: без применения наркотических анальгетиков и с применением наркотических

анальгетиков. Всем больным проводилась премедикация, состоящая из М-холинолитика, антигистаминного препарата, транквилизатора.

В начале наших наблюдений, основываясь на данных литературы, мы считали основной причиной развития теплового шока гиповолемию. Поэтому подготовка к гипертермии начиналась с инфузии растворов, на фоне которой проводилась ТВА без применения наркотических анальгетиков. Однако полученный опыт проведения общей анестезии во время гипертермии показал, что профилактика и лечение гиповолемии не всегда предупреждали появление симптомов теплового шока и в его развитии большее значение имеет болевая импульсация, что заставило нас у второй группы больных в схеме ТВА применить наркотические анальгетики (таблица 1).

Таблица 1

Методики тотальной внутривенной анестезии

Этапы анестезии	Методики анестезии	
	I группа Без применения наркотических анальгетиков	II группа С применением наркотических анальгетиков
Премедикация	Атропин 0,01 мг/кг, димедрол 0,3 мг/кг, седуксен 0,1-0,2 мг/кг.	Атропин 0,01 мг/кг, димедрол 0,3 мг/кг, седуксен 0,1-0,2 мг/кг, <i>морфина гидрохлорид 0,13±0,006 мг/кг.</i>
Индукция	Тиопентал натрия 5-6 мг/кг, ардуан 0,11±0,012 мг/кг.	Тиопентал натрия 5-6 мг/кг, ардуан 0,11±0,012 мг/кг, <i>рибоксин 3-4 мг/кг, эссенциале 5,0-5,5 мг/кг.</i>
Поддержание анестезии	Оксибутират натрия 80-100 мг/кг, кетамин 1,5-2,0 мг/кг/час, ардуан 0,11±0,012 мг/кг.	Оксибутират натрия 80-100 мг/кг, кетамин 1,5-2,0 мг/кг/час, ардуан 0,11±0,012 мг/кг, <i>фентанил 5,62±0,09 мг/кг/час, на этапе охлаждения – пирарцетам 82-84 мг/кг.</i>

Инфузионную терапию начинали непосредственно перед общей гипертермией с быстрого внутривенного вливания гелафузина в объёме $7,04 \pm 0,01$ мл/кг, затем переходили на кристаллоиды, показатели ЦВД соответствовали 8 - 10 см вод. ст.

Время разогрева тела пациента с 37°C до 40°C (по ректальному датчику), колебалось от 30 до 60 минут.

Во время разогрева мы наблюдали следующую динамику показателей центральной гемодинамики.

$\text{АД}_{\text{сист.}}$ к 60 минуте «плато» и в период охлаждения статистически достоверно снижалось соответственно до $83,8 \pm 0,9$ и $80,6 \pm 0,8$ мм рт. ст. ($p \leq 0,05$) с нормализацией АД через 24 часа после гипертермии.

Наибольшее снижение $\text{АД}_{\text{диаст.}}$ отмечено на 60 минуте «плато» $58,8 \pm 0,3$ мм рт. ст. ($p \leq 0,05$), что можно объяснить максимальным снижением общего периферического сопротивления на высоте гипертермии. Тепловая вазодилатация сохранялась в течение одних суток после гипертермии.

При анализе величин ($\text{АД}_{\text{ср}}$) установлено, что прогрессивное их снижение наблюдалось при достижении ректальной температуры 42°C и ещё более снижались к 60 минуте разогрева.

ДП возрастало максимально к 15 минуте нагрева, к 60 минуте «плато» было близко к исходным величинам, однако на этапах охлаждения ДП было статистически достоверно меньше исходных величин.

Динамика $\text{АД}_{\text{ср}}$ и ДП свидетельствует о нарушениях периферического кровообращения и доставки тканям кислорода на этапах поддержания температуры плато и охлаждения.

Изменения ЧСС носят диаметрально противоположный характер. Исходная ЧСС составляли $82,3 \pm 1,9$ ($p \leq 0,05$) ударов в минуту. На 30 минуте нагрева отмечено статистически достоверное максимальное увеличение ЧСС до $121 \pm 0,4$ ($p \leq 0,05$) ударов в минуту. По мере охлаждения тахикардия уменьшалась и к 24 часам постгипертермического периода практически возвращалась к исходным значениям $78,5 \pm 1,1$ ударов в минуту ($p \leq 0,05$).

УИ имел тенденцию к увеличению, достигая максимума к 3 часу постгипертермического периода, превышая исходные значения в 2,3 раза; снижался к исходу первых суток, оставаясь, однако статистически достоверно выше исходных величин.

Изменения СИ носили аналогичный характер. Признаки гиперкинетического типа кровообращения отмечались с момента доставки больного в операционную и достигали наибольших величин к 60 минуте плато, превышая исходные значения в 3,27 раза.

При анализе изменений ОПСС обнаружено его прогрессивное снижение на этапах нагрева, особенно выраженное к 60 минуте плато, когда оно составляло 17,5% от исходного. Далее, по мере охлаждения пациента ОПСС имело тенденцию к нормализации, оставаясь, однако,

даже к исходу первых суток почти в 2,5 раза ниже первоначальных значений.

Динамика ОПСС в первой группе больных свидетельствует о крайне избыточной вазодилатации при нагреве, что характерно для теплового шока.

Таким образом, изменение центральной гемодинамики в процессе ОВЧГ и ПХТ свидетельствуют о том, что применяемая схема анестезиологического пособия не позволяет надёжно защитить организм пациентов от развития теплового шока. Об этом говорит, развивающаяся у значительного количества больных гипотония, связанная с выраженным снижением ОПСС.

Явление теплового шока приводит, в свою очередь, к нарушениям периферического кровообращения со снижением доставки кислорода тканям, что косвенно подтверждается низкими значениями $АД_{ср}$ и ДП.

В первые сутки после проведения ОВЧГ и ПХТ у больных происходили изменения показателей тканевой гипоксии, (таблица 2), наблюдалось уменьшение концентрации лактата на 27% и снижение активности ЛДГ на 41,2 %, в плазме крови, отмечена также тенденция к уменьшению содержания пирувата. Такая направленность изменений исследуемых показателей, очевидно, обусловлена введением значительного количества инфузионных средств.

На 2-е сутки постгипертермического периода величины исследуемых показателей восстановились до их исходных значений, а на 3-и сутки достоверно увеличилась активность ЛДГ и содержание лактата в плазме. Количество пирувата не отличалось от такового в исходных значениях. Такая направленность изменения исследуемых показателей свидетельствует о развитии тканевой гипоксии.

Через сутки после проведения ОВЧГ и ПХТ в крови больных значительно интенсифицировались процессы липопероксидации. Так, I_{max} возросла на 29,3%, ДК - на 23,1% , МДА - на 16,9%, $S_{св-}$ на 8,7%. На 2-е сутки постгипертермического периода величины исследуемых показателей не отличались от исходных. Через трое суток их значения вновь превышали исходный уровень на 12,1%, 14,2%, 9,8% и 10,2% соответственно.

Одновременно с активацией ПОЛ у больных в постгипертермическом периоде отмечалось снижение активности антиоксидантной системы. Так, через сутки после ОВЧГ и ПХТ общая АОА плазмы крови была на 13,1% ниже исходного состояния.

Через двое суток её активность восстановилась до первоначального уровня, но на 3-и сутки вновь наблюдалось уменьшение общей активности АОА плазмы крови на 7,8%.

Содержание церулоплазмينا в плазме через сутки после ОВЧГ и ПХТ возросло на 7,1%. На последующих этапах постгипертермического периода уровень ЦП также определялся достоверно повышенным и на 3-и сутки превышал первоначальный на 17,2%. Такая направленность

изменения содержания церулоплазмينا в плазме крови в постгипертермическом периоде свидетельствует об активности отдельного звена АОЗ организма больных.

Таким образом, в раннем постгипертермическом периоде активизируются процессы ПОЛ, снижается общая активность АОЗ плазмы крови и, в то же время, активизируется церулоплазминовый компонент АОЗ.

Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что у онкологических больных первой группы при проведении анестезиологического пособия без применения наркотических анальгетиков во время выполнения сеанса ОВЧГ и ПХТ начинают запускаться механизмы развития тканевой гипоксии и активации процессов ПОЛ, которые особенно проявляются в постгипертермическом периоде, а отсутствие роста в плазме крови концентрации лактата и концентрации активности ЛДГ у онкологических больных в течение двух суток постгипертермического периода, очевидно, можно объяснить введением больших объёмов жидкости во время проведения ОВЧГ и ПХТ и в палате интенсивной терапии, т.е. в данных условиях имеет место разведение концентрации исследуемого показателя в результате увеличения объёма циркулирующей плазмы в сосудистом русле пациентов. После прекращения проведения инфузионной терапии уже на третьи сутки постгипертермического периода у больных определяется увеличение в плазме крови содержания лактата на 20,9% и активности ЛДГ на 4,8%. Следовательно, можно заключить, что уже в первые сутки постгипертермического периода в организме пациентов формируется тканевая гипоксия, которая особенно ярко проявляется на третьи сутки вследствие прекращения инфузионной терапии. Такая направленность процессов ПОЛ предполагает активизацию АОЗ. Однако наши исследования показали, что этого не происходит. Изменения исследуемых систем позволяют заключить, что в результате интенсификации процессов ПОЛ, вызванных ОВЧГ и ПХТ, происходит истощение антиоксидантной системы у онкологических больных в постгипертермическом периоде.

Увеличение уровня ЦП в постгипертермическом периоде позволяет предположить, что угнетение общей АОА активизирует отдельные звенья АОЗ организма больных.

Анализ полученных результатов убедительно свидетельствует, что у онкологических больных проведение ОВЧГ и ПХТ на фоне анестезиологического пособия без применения наркотических анальгетиков сопровождается явлениями теплового шока, а в постгипертермическом периоде развитием тканевой гипоксии, интенсификацией процессов ПОЛ и угнетением общей АОЗ плазмы крови. Выявленные нарушения гомеостаза при проведении ОВЧГ

заставили нас пересмотреть причину теплового шока и изменить схему анестезиологического пособия в борьбе с тепловым шоком у больных второй группы.

Вторую исследуемую группу составили 32 больных, сопоставимых по основным клиническим характеристикам с больными первой исследуемой группы. Анестезиологическое обеспечение в этой группе пациентов отличалось тем, что, наряду с общими анестетиками, применялись наркотические анальгетики (таблица 1). Кроме того, у второй группы больных использовался метаболический компонент анестезиологического пособия.

$AD_{\text{сист.}}$ у больных второй группы во время проведения ОВЧГ умеренно начинало снижаться с момента выхода на температуру плато. К 60 минуте лечебного температурного режима $AD_{\text{сист.}}$ составляло $100,6 \pm 0,2$ мм рт. ст. ($p \leq 0,05$). По мере охлаждения больного $AD_{\text{сист.}}$ возрастало и к 3 часу несколько превышало исходное.

$AD_{\text{сист.}}$ второй исследуемой группы на всех этапах статистически достоверно отличалось от значений у больных первой исследуемой группы. Обращает на себя внимание то, что даже на высоте нагрева оно не снижалось ниже 100 мм рт. ст.. Изменения $AD_{\text{диаст.}}$ у больных второй группы носили аналогичный характер. Его величины достоверно отличались от показателей больных первой группы на всех исследуемых этапах, были более стабильными и даже к 60 минуте лечебного режима были не ниже $65 \pm 0,5$ мм рт. ст. ($p \leq 0,05$), а к 3 часу охлаждения практически равнялись исходному. При анализе динамики $AD_{\text{ср.}}$ обнаружено, что оно снижалось по сравнению с исходным значением, начиная с 15 минуты нагрева, достигало минимума $76,9 \pm 0,4$ мм рт. ст. ($p \leq 0,05$) к 60 минуте плато. Однако, на всех этапах оно было статистически достоверно выше, чем у больных первой группы, а к 3 часу охлаждения достигало исходных величин.

При анализе динамики показателей ДП у больных второй группы обнаружено, что оно начинало возрастать с момента начала нагрева и оставалось статистически достоверно больше исходных величин даже к окончанию первых суток постгипертермического периода. В отличие от больных второй группы у пациентов первой исследуемой группы оно было значительно ниже исходных величин, начиная с первого часа охлаждения, и оставалось таким к исходу первых суток. Таким образом, динамика $AD_{\text{ср.}}$ и ДП, косвенно характеризующих эффективность периферического кровообращения и доставки кислорода тканям, свидетельствует о том, что у больных второй группы кровоснабжение тканей было существенно лучше, чем у пациентов первой группы.

При исследовании динамики частоты сердечных сокращений на этапах анестезии при проведении ОВЧГ и ПХТ у больных второй группы обнаружена тенденция к развитию тахикардии, начиная с 15 минуты нагрева. ЧСС достигала максимума к 60 минуте нагрева, не превышая, однако, $106,5 \pm 0,5$ ударов в минуту ($p \leq 0,05$), а после 3 часов

охлаждения возвращалась к исходным величинам. ЧСС у больных второй группы на этапах нагрева, плато и охлаждения была статистически достоверно меньше чем у больных первой группы.

УИ у больных второй группы так же как, у больных первой группы возрастал с момента доставки в операционную и достигал максимума к 60 минуте плато, оставаясь значительно более высоким, по сравнению с исходным значением, вплоть до окончания первых суток постгипертермического периода. Однако, на всех этапах исследования УИ у больных второй группы был статистически достоверно меньше, чем у больных первой группы.

Аналогичная картина наблюдалась при изучении динамики СИ у больных второй группы, где применялись наркотические анальгетики, гиперкинетический режим кровообращения был выражен меньше, чем у пациентов первой группы, в основном за счёт ЧСС. Это говорит о меньшем напряжении сердечно-сосудистой системы у больных второй группы по сравнению с больными первой группы.

При анализе общего периферического сопротивления сосудов у больных второй группы было обнаружено, что оно так же, как и у больных первой группы имело тенденцию к снижению, особенно выраженную к 60 минуте плато. Однако на всех этапах исследования у больных второй группы ОПСС было достоверно выше, чем у больных первой группы.

Таким образом, показатели центральной гемодинамики у больных второй исследуемой группы, в комплекс анестезиологического пособия которых включались наркотические анальгетики и препараты метаболической защиты жизненно важных органов, свидетельствуют о том, что у этих пациентов явления теплового шока не были выражены. У больных этой группы не развивалась значимая гипотония. Снижение ОПСС не достигало значений, характерных для избыточной вазодилатации. Не наблюдалось выраженного напряжения работы сердечно-сосудистой системы. Показатели АД_{ср} и ДП свидетельствуют об удовлетворительном периферическом кровообращении и кровоснабжении тканей кислородом.

Изменения показателей активности ЛДГ и содержание лактата в плазме крови в течение всего постгипертермического периода не отличались от исходных, только концентрация пирувата на третьи сутки возросла на 18,2% от исходной (таблица 2).

Сравнительный анализ полученных результатов с пациентами первой группой показал повышение активности ЛДГ на 18,9% и концентрации пирувата - на 28,3% через сутки после ОВЧГ и ПХТ. Через трое суток после сеанса активность ЛДГ определялась ниже на 37,8%, концентрация пирувата - на 16,6% и лактата - на 43,4% от исходных.

Следовательно, включение наркотических анальгетиков в анестезиологическое пособие предупреждает развитие тканевой гипоксии у онкологических больных в постгипертермическом периоде.

Таблица 2

Изменение показателей тканевой гипоксии у больных I и II исследуемой группы ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Исходные	Постгипертермический период, сутки		
			1-е	2-е	3-и
ЛДГ, ед/л	I	385,7±3,34	233,7±1,8*	379,2±4,1	397,2±2,01*
	II	299,6±9,7981	291,33±5,0391	302,11±9,1157	245,58±3,7056
Лактат, мкмоль/л	I	0,48±0,014	0,36±0,033*	0,40±0,069	0,61±0,011*
	II	0,348±0,0371	0,343±0,0293	0,318±0,0102	0,349±0,0452
Пируват, мкмоль/л	I	0,136±0,005	0,126±0,003	0,130±0,002	0,135±0,005
	II	0,092±0,0071	0,091±0,0034	0,096±0,0026	0,112±0,0029*

Изучение изменений показателей ПОЛ-АОЗ в постгипертермическом периоде показало, что через сутки после ОВЧГ и ПХТ наблюдалось увеличение интенсивности процессов (таблица 3). Так, I_{\max} увеличилось на 5,3%, содержание ДК возросло на 14,1%. Уровень вторичного продукта ПОЛ-МДА изменился недостоверно. Общая АОА плазмы крови на данном этапе не изменялась относительно исходных величин. При этом содержание ЦП снизилось на 9,12%.

В дальнейшем отмечалось уменьшение интенсивности липопероксидации. На третьи сутки после ОВЧГ и ПХТ снизились I_{\max} на 14,7%, ДК 6%, и МДА - на 23,7%. Активность общей АОА плазмы крови, наоборот, возросла на 12,3%, содержание ЦП увеличилось на 12,4%, а $S_{\text{св.}}$ - уменьшилось на 17,3%.

Сравнение полученных результатов с первой группой показало снижение интенсивности процессов ПОЛ и усиление АОЗ в постгипертермическом периоде у больных исследуемой группы. Так, I_{\max} в течение трёх суток определялась ниже на 22,8%, 16% и 23,9% соответственно. Концентрации ДК и МДА в течение первых двух суток не имели достоверных отличий, а в конце исследования были снижены на 12,3% и 17,7% соответственно. Общая АОА плазмы крови, наоборот, имела более высокие значения на соответствующих этапах постгипертермического периода на 12,3%, 5,2% и 17,3% соответственно. Значения ЦП также превышали исходные данные.

Таблица 3

**Изменение показателей ПОЛ-АОЗ у больных I и II
исследуемой группы (M±m)**

Показатель	Группы	Исходные	Постгипертермический период, сутки		
			1-е	2-е	3-е
I _{max} , имп.	I	2,12±0,042	2,95±0,036*	2,06±0,031	2,4±0,021*
	II	2,16±0,0201	2,27±0,0131*	1,75±0,0104	1,82±0,0157*
S _{св} , имп/100 сек.	I	24,2±0,175	26,5±0,213*	23,18±0,986	25,4±0,245*
	II	25,43±0,1021	26,91±0,3706*	20,5±0,1002*	21,17±0,2114*
ДК, ед. оп. пл/ол	I	0,420±0,025	0,545±0,039*	0,443±0,017	0,488±0,01*
	II	0,462±0,0072	0,534±0,0071*	0,439±0,0184	0,430±0,0127*
МДА, моль/л	I	3,65±0,029	4,41±0,033*	3,6±0,032	4,15±0,075*
	II	4,5±0,1008	4,61±0,1007	3,36±0,2113*	3,41±0,0125*
АОА, у.е.	I	0,087±0,001	0,076±0,001*	0,086±0,001*	0,080±0,002*
	II	0,085±0,0013	0,086±0,0011	0,090±0,0013*	0,096±0,0012*
Церулоплазмин, мг/л	I	294,8±0,245	315,9±0,472*	306,2±0,153*	355,1±0,361*
	II	361,3±0,6271	330,75±0,6005*	314,08±0,7543*	407,5±0,9918*

Снижение S_{св} на вторые и третьи сутки на 12,3% и 16,4% также косвенно подтверждает активацию АОЗ у больных исследуемой группы.

Таким образом, анестезиологическое пособие с применением наркотических анальгетиков способствует снижению уровня продуктов ПОЛ и усилению АОЗ в постгипертермическом периоде.

В заключение следует отметить, что оптимизированное включение наркотических анальгетиков и препаратов метаболической защиты в анестезиологическое пособие у больных второй группы препятствовало развитию гемодинамических проявлений теплового шока, предупреждало развитие тканевой гипоксии, способствовало снижению уровня продуктов ПОЛ и усилению АОЗ в постгипертермическом периоде.

При проведении общей гипертермии особое внимание необходимо уделять температуре головного мозга, поскольку перегрев органа может привести к такому грозному осложнению, как отёк головного мозга.

С целью предупреждения перегрева головного мозга, мы начинали охлаждать голову, после достижения температурного «плато» аппаратом «Холод 2Ф» и контролировали температуру мозга. Исходная средняя температура в центральных структурах мозга у больных составляла: T₁- 35,16 °С; T₂ - 35,46 °С. Средняя ректальная абсолютная температура по датчику составляла 37,04°С и превышала температуру

мозга почти на $1,5^{\circ}\text{C}$. Время лечебного температурного режима начинали отсчитывать от $41,90^{\circ}\text{C}$ - $42,32^{\circ}\text{C}$ по ректальному датчику, усредненная температура - $42,11^{\circ}\text{C}$. В это время температура мозга в T_1 в среднем повышалась на $3,72^{\circ}\text{C}$, в T_2 - на $3,78^{\circ}\text{C}$ от исходной. Продолжение сеанса общей гипертермии сопровождалось дальнейшим повышением ректальной температуры в среднем до $42,73^{\circ}\text{C}$. Разница температур головного мозга в сравнении с исходной в среднем составляла: T_1 - $4,59^{\circ}\text{C}$, T_2 - $4,15^{\circ}\text{C}$. Исследования глубинной температуры головного мозга показали, что разогрев органа от исходного уровня на $4,5^{\circ}\text{C}$ является безопасным и не приводит к нарушениям функции головного мозга. В постгипертермическом периоде у этих больных неврологических расстройств, указывающих на отек головного мозга, не наблюдалось. По выраженности клинических проявлений они не отличались от клиники нейротоксических последствий применения полихимиотерапии и купировались приемом гормонов, дезинтоксикацией в первые сутки.

Метод радиотермометрии паренхимы печени дает возможность производить исследования температуры печеночной ткани во время общей высокочастотной гипертермии, судить о степени разогрева органа и влиянии перегрева органа на дезинтоксикационную функцию. Из 109 больных, которым проведена радиотермометрия, у 102 (92,92%) больных при ультразвуковом исследовании были определены метастатические очаги в печени. Все больные перед сеансом общей высокочастотной гипертермии имели нормальные функциональные показатели работы печени (общий билирубин, АсАТ, АлАТ). В среднем на высоте разогрева по ректальному датчику температура пациента превышала исходную на $5,6^{\circ}\text{C}$, а печеночная ткань разогревалась на $3,85^{\circ}\text{C}$ от исходной. Больные были разбиты на две группы: у первой группы в печени лоцировались метастазы рака, у второй группы печеночная ткань была не изменена.

У первой группы больных максимальная температура печени превышала исходную на $3,87^{\circ}\text{C}$.

У второй группы больных температура печени возрастала на $3,83^{\circ}\text{C}$ от исходной.

Результаты радиотермометрии печени показали незначительное различие разогрева печени у обеих групп больных. Разница наблюдалась в скорости разогрева, больные первой группы достигали лечебной температуры за 45 - 60 минут, у второй за 30 - 35 минут.

Исследования биохимических показателей печени в первые сутки после гипертермии показали, что, несмотря на высокий разогрев печеночной ткани, наблюдается небольшой рост показателей ферментов.

Таким образом, общая гипертермия позволяет произвести равномерный разогрев печени, как при наличии метастазов рака, так и при отсутствии опухолевого поражения органа.

На основании данных радиотермометрии печени мы провели сравнительный анализ непосредственных результатов ОВЧГ у 102 больных с диссеминированным раком желудка, колоректальным раком и раком молочной железы с метастазами в печень в зависимости от температурного режима. Анализировались результаты лечения в двух температурных режимах 42,0°C- 42,5°C и 42,5°C - 43°C.

Непосредственные результаты лечения рака желудка с метастазами в печень нами прослежены у 26 больных (таблица 3).

Установлено, что использование высокотемпературного режима 42,5-43,0°C при общей высокочастотной гипертермии позволило улучшить результат лечения диссеминированного рака желудка, так как только при этом температурном режиме появляется возможность получить полную и частичную регрессию опухоли и метастазов у 44% больных.

Нами проведён анализ непосредственных результатов лечения общей высокочастотной гипертермией с полихимиотерапией у 48 больных диссеминированным колоректальным раком с метастазами в печень в двух температурных режимах (до 42,5°C и 43°C) (таблица 3).

Непосредственные результаты общей гипертермии с полихимиотерапией у больных колоректальным раком с метастазами в печень оказались лучше при использовании температурного интервала 42,5-43,0°C по сравнению с температурным интервалом 42,0-42,5°C, т.к. только при высокотемпературном режиме получена полная и частичная регрессия у 57,6 % больных.

Нами проведён также анализ непосредственных результатов лечения ОВЧГ у 28 больных диссеминированным раком молочной железы с метастазами в печень в разных температурных режимах. Установлено, что при температуре свыше 42,5°C полная и частичная регрессия метастазов в печени наблюдается у 68,2 % больных. Прогрессирования процесса у больных через 4-6 недель не наблюдалось.

Анализ непосредственных результатов общей высокочастотной гипертермии с полихимиотерапией у больных диссеминированным раком молочной железы с метастазами в печень показал, что температурный режим свыше 42,5°C может быть использован в качестве основного метода лечения.

При сравнении непосредственных результатов лечения диссеминированного рака различной локализации с метастазами в печень при температуре разогрева 42,0-42,5°C и 42,5-43°C видно (таблица 4), что объективный эффект и стабилизация наиболее выражены при разогреве до 43°C. Прогрессирование заболевания наблюдается только при разогреве до 42,5°C.

Таблица 4

**Непосредственные результаты общей высокочастотной
гипертермии с полиохимиотерапией у больных
диссеминированным раком различной локализации с метастазами
в печень при температурном режиме
42,0-42,5°C и 42,5-43°C**

Локализация опухоли	Температурный режим, °C	Число больных	Непосредственный результат гипертермии			
			объективный эффект		стабилизация	прогрес- сирование
			полная регрессия	частичная регрессия		
олоректальный ак	42,0-42,5	22	-	3 13,64%	15 68,19%	4 18,19%
	42,5-43,0	26	6 23,07%	9 34,61%	9 34,61%	2 7,69%
ак желудка	42,0-42,5	8		1 12,5%	6 75%	1 12,5%
	42,5-43,0	18	5 27,78%	3 16,67%	10 61,1%	-
ак молочной елезы	42,0-42,5	6	-	3 50%	2 33,33%	1 16,66%
	42,5-43,0	22	8 36,37%	7 31,82%	7 31,82%	-

ВЫВОДЫ

1. Общая гипертермия онкологических больных вызывает выраженные нарушения гомеостаза, в развитии теплового шока из которых ведущими являются нарушения гемодинамики, тканевая гипоксия и окислительный стресс. Анестезиологическое пособие с включением общих анестетиков и транквилизаторов не обеспечивает надёжной защиты от теплового шока при проведении высокотемпературной общей высокочастотной гипертермии.

2. Применение в комплексе анестезиологического пособия паркогических анальгетиков и метаболических протекторов позволяет надёжно защитить пациента от теплового шока при общей высокочастотной гипертермии температурным режимом 42,5°C - 43°C.

3. Проведение ОВЧГ онкологическим больным в температурном режиме 42,5°-43°C приводит к увеличению температуры мозга до 41,3°C, температуры печени до 41,7°C, при которых не наблюдается существенных нарушений функции этих органов.

4. При проведении ОВЧГ в сочетании с ПХТ у онкологических больных с метастазами рака в печень температурный режим в пределах 42,5°C - 43°C обеспечивает улучшение непосредственных результатов лечения в сравнении с низкотемпературным режимом гипертермии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении ОВЧГ у больных раком различной локализации с метастазами в печень, для достижения более выраженной регрессии метастазов рекомендуется применять температурный режим 42,5-43 °C.

2. Для контроля глубинной температуры жизненно важных органов (головного мозга, печени) и определения безопасной степени нагрева, следует применять радиотермометр РТМ-17.

3. Для профилактики и купирования явлений теплового шока при проведении ОВЧГ рекомендуется включать в комплекс анестезиологического пособия наркотические анальгетики, а также кардио- и гепатопротекторы (рибоксин 3-4 мг/кг, эссенциале 5,0-5,5 мг/кг на этапе индукции в анестезию), ноотропные препараты (пирроцетам 82-84 мг/кг в период охлаждения) в качестве метаболического компонента анестезии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Whole body Hyperthermia in the Treatmet of Patients with disseminated Breast Cancer Experimental oncology, 17 (4), p. 323-324, 1995 (соавт. Карев И.Д., Королева И.А., Терентьева Н.А., Эльянов А.Д.).

2. Применение общей высокочастотной электромагнитной гипертермии в комплексе с полихимиотерапией в лечении больных раком ободочной кишки 4 клинической группы. Актуальные проблемы колопроктологии. Н. Новгород, 1995, с. 104-105 (соавт. Карев И.Д., Королева И.А., Эльянов А.Д., Мишин Е.А.).

3. Общая электромагнитная высокочастотная гипертермия больных злокачественными новообразованиями. В кн.: Тез. Докл. Научно-практич. Конфер. «100 лет открытия рентгеновских лучей» (25-26 октября 1995 г., Кемерово), с. 188-189 (соавт. Карев И.Д., Терентьева Н.А., Королева И.А., Эльянов А.Д.)

4. Общая гипертермия в лечении больных диссеминированным раком молочной железы. 1-ый съезд онкологов СНГ, 3-6 декабря 1996, Москва, с. 495-496. (соавт. Карев И.Д., Королева И.А., Эльянов А.Д.).

5. Общая высокочастотная электромагнитная гипертермия в лечении диссеминированных опухолей основных локализаций. Метод. Реком. МЗ и мед. промышленности РФ, Н. Новгород, 1996, 0,75 печати. л. (соавт. Карев И.Д., Королева И.А., Эльянов А.Д., Пилецкая А.А., Соловьев И.К., Репин А.В., Слугарев В.В.).

6. Общая экзогенная гипертермия в сочетании с полихимиотерапией при диссеминированном колоректальном раке. Актуальные проблемы колопроктологии. 4-я Всеросс. научно-практическая конфер., 1999 г., Иркутск (соавт. Карев И.Д., Королева И.А., Чернявский А.А., Соколова Т.В.).

7. «Радиотермометрический контроль разогрева головного мозга при общей гипертермии онкологических больных», (статья) Нижегородский медицинский журнал, 1999 г., №3, с. 33 (соавт. Карев И.Д., Соколова Т.В., Багров Е.М., Эльянов А.Д., Королева И.А.).

8. «Общая гипертермия в лечении диссеминированной ангиосаркомы желудка», (статья) Нижегородский медицинский журнал, 2000 г., №1, с. 123 (соавт. Карев И.Д., Королева И.А., Эльянов А.Д., Родина А.А., Терешкин В.В.).

9. Гипертермические методы в онкологической клинике. Учебно-методическое пособие 1999 г. Н. Новгород (соавт. Карев И.Д., Королева И.А., Эльянов А.Д.).

10. Общая гипертермия при лечении распространенных онкологических заболеваний. «Паллиативная помощь в онкологии». Тез. докл. 4 Всеросс. конф. 24-30 апр. 1999 г., М., 1999, с. 33-34 (соавт. Карев И.Д., Соколова Т.В., Эльянов А.Д., Родина А.А.).

11. Общая электромагнитная гипертермия при диссеминированном раке толстой кишки. «Паллиативная помощь в онкологии». Тез. докл. 4 Всеросс. конф. 24-30 апр. 1999 г., М., 1999, с. 34-34 (соавт. Карев И.Д., Соколова Т.В., Эльянов А.Д., Родина А.А.).

12. Общая высокочастотная гипертермия в лечении химиорезистентных опухолей. Материалы международного форума «Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы», М., 1999 г., с. 158-159 (соавт. Карев И.Д., Соколова Т.В., Родина А.А.).

13. «Общая высокочастотная электромагнитная гипертермия в комбинированном лечении диссеминированного рака желудка и толстой кишки» (тезисы). Материалы международного форума «Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы», М., 1999 г., с. 157-158 (соавт. Карев И.Д., Родина А.А., Эльянов А.Д., Соколова Т.В.).

14. Непосредственные результаты лечения диссеминированных химиорезистентных опухолей репродуктивной системы методом общей гипертермии. 3 конгресс с международр. участ. «Паллиативная медицина и реабил. в здравоохран.», 2000 г. (соавт. Карев И.Д., Соколова Т.В., Королева И.А., Родина А.А.).

15. «Общая гипертермия в лечении диссеминированных опухолей репродуктивной системы» (тезисы). Онкология 2000, тезисы 2-го съезда онкологов стран СНГ, Украина, Киев, 23- 26 мая 2000 г., V, 22-supplement № 371 (соавт. Карев И.Д., Соколова Т.В., Королева И.А., Родина А.А., Силкин А.А., Гут Н.В.).

16. «Общая высокочастотная гипертермия в лечении химиорезистентных опухолей» (тезисы). Тезисы доклада к Республиканскому съезду онкологов, Казань, 2000 г. (соавт. Карев И.Д., Соколова Т.В., Родина А.А.).

17. «Непосредственные результаты общей гипертермии больных раком молочной железы с метастазами в печень и легкие». Нижегородский мед. журнал. 2001, № 4, с. (соавт. Карев И.Д., Гут Н.В., Родина А.А.).

18. «Непосредственные результаты общей гипертермии в лечении больных диссеминированным раком молочной железы с обширными метастазами при различных температурных режимах» (тезисы). Актуальные вопросы теоретической, экспериментальной и клинической онкологии. Материалы научно-практической конференции онкологов и врачей общей лечебной сети, Оренбург, 2001г. с. 147-152 (соавт. Карев И.Д., Гут Н.В., Родина А.А.).

19. «Особенности проведения анестезии во время общей гипертермии и интенсивная терапия в постгипертермическом периоде у онкологических больных» (тезисы). Актуальные вопросы теоретической, экспериментальной и клинической онкологии. Материалы научно-практической конференции онкологов и врачей

общей лечебной сети, Оренбург, 2001г. с. 146-147. (соавт. Карев И.Д., Соловьев И.Д., Родина А.А., Орлов Б.Ю.).

20. Whole-body Hyperthermia in Treatment of locally spread and disseminated cancer. 24 Intern. Congress on Clinical Hyperthermia Society Rome, 2001, p. 52-52 (соавт. Карев И.Д., Монахов А.Г., Родина А.А., Орлов Б.Ю., Гут Н.В.).

21. Общая гипертермия в комплексном лечении диссеминированного рака почки. Паллиативная медицина и реабилит. 2001 г., № 2-3, С. 31-31 (соавт. Карев И.Д., Соколова Т.В., Родина А.А., Орлов Б.Ю., Гут Н.В.).

22. «Особенности анестезии и интенсивной терапии при общей гипертермии у онкологических больных» (статья). Нижегородский медицинский журнал, 2002 г., № 3, с. 123.

23. Влияние озона на динамику маркеров эндотоксемии в постгипертермическом периоде у онкологических больных. Вестник интенсивной терапии, 2006, приложение к № 5, с.20-21 (соавт. Горячев М.Е., Бричкин Ю.Д., Скачков Н.В., Смирнова Н.Н.).

24. Коррекция озоном факторов клеточного иммунитета при проведении общей гипертермии у онкологических больных. Вестник интенсивной терапии, 2006, приложение к № 5, с.21-22. (соавт. Горячев М.Е., Бричкин Ю.Д., Скачков Н.В., Смирнова Н.Н.).

Список сокращений

- АД – артериальное давление
АД_{ср} – среднее артериальное давление
АОА - антиоксидантная активность
АОС – антиоксидантная система
АОЗ – антиоксидантная защита
ДК – диеновая конъюгата
J_{max} – основания Шиффа
ДП - двойное произведение
ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактат дегидрогеназа
МДА – малоновый диальдегид
МОД – минутный объём дыхания
МРТ – магниторезонансная томография
ОВЧГ – общая высокочастотная гипертермия
ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПХТ – полихимиотерапия
САД – систолическое артериальное давление
СИ – сердечный индекс
ТВА – тотальная внутривенная анестезия
УЗИ – ультразвуковое исследование
УИ - ударный индекс
ЦГД - центральная гемодинамика
ЦП – церулоплазмин
ЧСС – частота сердечных сокращений

Подписано к печати 28.02.07. Формат 60×84^{1/16}.
Бумага писчая. Печать офсетная. Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 1. Тираж 100 экз. Заказ 44.

Полиграфический участок НГМА
603005, Н. Новгород, ул. Алексеевская, 1