

ОНКОЛОГИЯ**ОБЩАЯ УПРАВЛЯЕМАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ (42,0-44,0°C) В ЛЕЧЕНИИ
ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ**

**Тулeутaев М.Э., Узaков О.Ж., Шевченко В.П.¹, Ефремов А.В.²,
Жуманалиева М.Б.**

**¹Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна МЗ
РФ, ²АНО Международная оздоровительная клиника г. Новосибирск,
Россия, Международная высшая школа медицины, г. Бишкек,
Кыргызстан**

Резюме. На основании изложенного следует рекомендовать использование общей управляемой гипертермии (ОУГ), как высокоэффективного и относительно безопасный метод в комплексном лечении онкологических заболеваний. Перспективы применения ОУГ (42.4-44°C) в онкологической практике отвечают социально-медицинским запросам.

Ключевые слова: онкология, общая управляемая гипертермия, хирургическое лечение.

**ОНКОЛОГИЯЛЫК ООРУЛАРДЫ ДАРЫЛООДОГУ
ЖАЛПЫ БАШКАРЫЛМА ГИПЕРТЕРМИЯ (42,0-44,0°C)**

**Тулeутaев М.Э., Узaков О.Ж., Шевченко В.П.¹, Ефремов А.В.²,
Жуманалиева М.Б.**

**¹Россия Федерациясынын Саламаттык сакто министрлигинин Я.Л.
Цивьян атындагы Новосибирск травматология жана ортопедия илим-
изилдөө институту, ² Новосибирск ш. эл аралык калыбына келтирүүчү
клиникасы, Эл аралык жогорку медицина мектеби, Бишкек,
Кыргызстан**

Корутунду. Келтирилген маалыматтарга таянып, жалпы башкарылма гипертермияны (ЖБГ) онкологиялык ооруларды дарылоодо жогорку натыйжалуу жана салыштырмалуу коопсуз ыкма катарында колдонууну, сунуштоого негиз бар. ЖБГ келечекте колдонуу социалдык-медициналык талаптарга жооп берет.

Түйүндүү сөздөр: онкология, жалпы башкарылма гипертермия, хирургиялык дарылоо.

GENERAL CONTROLLED HYPERTHERMIA (42.0-44.0°C) IN THE TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES

Tuleutaev M.E., Uzakov O.Zh., Shevchenko V.P.¹, Efremov A.V.², Zhumanalieva M.B.

¹Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics. J.L. Tsivyana Ministry of Health of the Russian Federation,

²ANO International Health Clinic Novosibirsk, Russia, International High School of Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

Resume. There are grounds for recommending the use of general controlled hyperthermia (OAG) as a highly effective and relatively safe method in the complex treatment of oncological diseases. Prospects for the use of OAG (42.4-44 ° C) in oncological practice meet the socio-medical needs.

Key words: oncology, general controlled hyperthermia, surgical treatment.

Известно, что в историческом плане основным методом лечения больных с раковыми заболеваниями была хирургическая технология. Резекция и тотальная экстирпация тканей и органов являлись и являются наиболее радикальным способом сохранения и продления жизни больных с онкозаболеваниями. Далее, в эволюционном плане лечения онкологических заболеваний появились три дополнительные компоненты лечебной стратегии: радиационный, химиотерапевтический и иммуно-

логический. Указанные три саногенных компонента дополняют возможности радикального хирургического лечения больных с онкологической патологией, так как абластических хирургических операций практически не бывает. Поэтому в онкологической практике «отличным» результатом онкохирургических операций признается выживаемость больных в сроки до 5 лет. Поиски путей продления жизни оперированных больных с онкопатологией признаются актуальными, но

трудно достижимыми. В этой связи в последние годы XX века исследователи и врачи – практики стали уделять внимание новому (пятому) дополнительному компоненту лечения онкологических заболеваний. Таковым признается искусственная общая гипертермия высокого уровня (42,0-44,0°C). Многочисленные научные публикации по результатам, полученным *in vitro* на культурах опухолей и в экспериментах на животных, однозначно свидетельствуют о перспективности применяемого гипертермического компонента в программах лечения. Таким образом, патогенетически обоснованным признается способность гипертермии вызывать не только некробиоз раковых клеток, но и апоптоз. Однако, со времен земских врачей и в современной онкологической практике после установления диагноза ракового заболевания больным запрещают использование термопроцедур (горячие ванны, УВЧ, СВЧ, души, бани и т.д.). Практика показала, что

термопроцедуры способствуют диссеминации раковых клеток, образованию метастазов и сокращению жизни больных с онкозаболеваниями. Но, благодаря исследованиям японских авторов (Е. Cano et al., 1987), была установлена принципиально важная закономерность – тепловая гибель раковых клеток возможна только при искусственном согревании опухоли выше 43°C. Другими словами, больных с онкопатологией необходимо «прогреть» до температуры «ядра» тела 42,044,0°C с целью запуска механизмов некробиоза и апоптоза. Многочисленными исследованиями была установлена способность ОУГ в пределах 41,6-42,0°C вызывать следующие клинически значимые эффекты:

- Запуск механизмов некробиоза и апоптоза раковых клеток;
- Снижение токсичности химиотерапии и снятие эффекта толерантности к химиопрепаратам;

- Иммунокорректирующий эффект после сеансов химиотерапии;

- Способность ОУГ потенцировать эффекты химиопрепаратов, что позволяет использовать редуцированные их дозы (25-50% от должных) и, таким образом, снижать токсичность и побочные эффекты химиотерапии (von Ardenne M., 1967; Wiedemar G.J. et al., 1997; Lee T.K. et al., 1998; von Ardenne A., 2001; Robins H.J. et al., 1997; Hauck M.L. et al., 1996; Pontiggia P. et al., 1997)

Суммируя существующие в научных публикациях сведения об интимных механизмах ОУГ, целесообразно выделить следующие. Как научно обоснованный метод лечения общая гипертермия оформилась к 1965 году, когда Манфред фон Арденн представил в Гейдельбергском онкологическом центре концепцию системной многошаговой терапии рака, включающую в себя общую гипертермию, гипергликемию и гипероксию. В то время считалось,

что основной лечебный эффект гипертермии связан с особенностями метаболизма опухолевых клеток. Впоследствии было доказано высокое напряжение окислительных процессов при гипертермии. В 1987 году Е. Кано показал, что энергия активации лизиса клеток опухоли при температуре ниже и выше 43°C составляет соответственно 360 и 150 ккал/моль, таким образом именно температура 43°C является «переломной биологической точкой». Другими словами, апоптоз раковых клеток легче запустить после 43°C. Позднее Pontiggia (P. et al., 1996), сделали вывод об активном участии в этих процессах иммунной системы: активированные гипертермией макрофаги синтезируют фактор некроза опухоли ФНО-альфа и участвуют в лизисе патологических клеток. Shen R.N. (1987) и Taradi M. (1991) отметили активацию НК-клеток. Глубокое исследование иммунологических сдвигов после проведения общей гипертермии, показавшее

возрастание уровней цитокинов (ФНО-альфа, Ил-6, Ил-8, Ил-12), NK-клеток, CD56 было проведено Atanackovic D. et al. (2006) К настоящему времени собрано большое количество сведений о потенциальных механизмах действия общей гипертермии. Это и прямой цитотоксический эффект нагревания, вызванные высокой температурой изменения микро-среды патологических тканей, и иммунологические сдвиги (Hildebrand V. et al., 2002).

В последние годы появляются публикации, свидетельствующие о том, что в процессах регуляции иммунного ответа большую роль играют белки теплового шока (Ito A. et al., 2006). Возникшие в процессе эволюции для поддержания гомеостаза сложных белковых структур, белки теплового шока (HSP) в многоклеточных тепло-кровных организмах выполняют важнейшие функции в регуляции иммунных реакций организма. Индукция генов теплового шока и синтез HSP обеспечивают

адаптацию организма к нефизиологическим воздействиям. Однако, тот же самый механизм может поддерживать в организме инфекционные процессы и злокачественное перерождение клеток. Существенное значение в выполняемых функциях имеет и локализация HSP. Внутри клеток они могут поддерживать синтез чужеродных белков, а при выходе за их пределы - участвовать в презентации антигена. Поэтому при проведении ОУГ представляется необходимым достижение таких результатов как повреждение дефектных клеток и запуск синтеза HSP. Согласно наших данных ОУГ (42.4-44°C) с применением редуцированных доз химиопрепаратов на пике согревания вызывает эффект «двойного удара».

С учетом рекомендаций отечественных и зарубежных авторов абсолютным показанием для применения ОУГ (42.4-44°C) у больных с онкологическими заболеваниями мы считали факторы иноперабельности и инкурабель-

ности в связи с исчерпанием возможностей химио- и радиотерапии. В соответствии с существующими представлениями, абсолютными противопоказаниями к применению ОУГ (42.4-44°C) мы считали следующие обстоятельства:

1. Наличие тяжелой кахексии и интоксикации.

2. Недостаточность функции сердечно – сосудистой, дыхательной, выделительной систем и печени.

3. Преклонный возраст (> 70 лет).

4. Опухолевое или метастатическое поражение головного мозга.

Степень толерантности больного к процедуре ОУГ оценивали по следующим критериям:

1. Индекс Карновского (качество жизни): от 0 до 4-х баллов.

2. Степень компенсации, субком-пенсации и декомпенсации острых и подострых органических проявлений болезни: от 0 до 4-х баллов.

3. Состояние опухоли и ее метастазов по классификации TNM и группировка по стадиям: от 0 до 4-ой стадии.

4. Возрастная группа: от 0 до 4-х баллов (до 40 лет – 0 балл, 40-50 лет – 1 балл, 50-60 лет – 2 балла, 60-70 лет – 3 балла, >70 лет – 4 балла).

5. Наличие и степень проявления сопутствующей патологии: от 0 до 4-х баллов. При обосновании целесообразности проведения ОУГ у больных с запущенными формами онкозаболеваний считали, что сумма баллов по выше перечисленным показателям не должна превышать - 6.

6. Однако, учитывая безысходность клинической ситуации, категоричную просьбу родственников, в ряде случаев приходилось рисковать из гуманных побуждений.

При этом риск проведения процедуры ОУГ при 7 баллах расценивался как высокий, а при 8 баллах - крайне высокий. При более высокой сумме баллов больные

признавались нетолерантными к процедуре ОУГ (42.4-44°C). К подобному заключению мы вынуждены были прийти после того, как в двух клинических наблюдениях через 3 и 7 суток после успешно перенесенной ОУГ высокого уровня наступило резкое ухудшение физического состояния больных с последующим летальным исходом на фоне трудно контролируемой эндотоксемии. Причиной, подтвержденной патоморфологическим исследованием, была быстрая гибель большой массы опухолевого субстрата. В дальнейшем, в случаях настоятельного требования больных и родственников, мы рекомендовали осуществление предварительной паллиативной операции. Цель ее – максимально возможно редуцировать массу раковой опухоли. После этого через 7-10 дней осуществляли первый сеанс ОУГ.

Что же касается технологических особенностей реализации ОУГ (42.4-44°C) у больных с

иноперабельными и инкурабельными формами онкозаболеваний, то их можно свести к следующим положениям:

1. В связи с исходно тяжелым клиническим статусом больных предпроцедурная подготовка занимает от 2 до 3 суток. Цель ее – устранить опасные нарушения гомеостаза и увеличить адаптационный резерв организма;

2. В анестезиологическом плане оправдано применение редуцированных доз анестетиков и средств для поддержания параметров адекватной анестезиологической защиты. Цель методической рекомендации – избежать негативных, паранаркотических эффектов сильнодействующих препаратов, применяемых в методике ОУГ высокого уровня;

3. На пике достигнутой гипертермии использовали редуцированные дозы (до 25% от должных) химиопрепаратов. Их конкретный выбор (цисплатин, циклофосамид, винкристин, адрио-

мицин, альнорин и т.д.) определялся рекомендациями современной онкологической практики с учетом характера онкопроцесса;

4. При осуществлении процедуры ОУГ у больных с запущенными формами онкозаболеваний закономерно регистрируется гипокинетический тип гемодинамики, однако есть ряд особенностей. В частности, артериальная гипертензия и тахикардия менее выражены по сравнению с регистрируемой у больных с другой патологией. Более того, исходное, связанное с интоксикацией истощение катехоламиновых депо вынуждает применять симпатомиметики. В частности, наиболее эффективным является внутривенное введение фенилэфрина, что позволяет контролировать уровень АД.

5. После пробуждения, на фоне восстановленной нормотметрии, больные с онкопатологией отмечали существенное улучшение общего состояния. Однако, к исходу первых суток после процедуры,

наступало закономерное ухудшение самочувствия у больных, что обусловлено нарастающей эндотоксемией, обусловленной патоморфозом раковых клеток. В этой связи основной задачей реанимационной тактики является обеспечение эффективной детоксикации. Оправданы такие рутинные приемы, как стимулирование и форсирование диуреза, применение современных растворов антиоксидантов. Однако нередко требуется проведение экстракорпоральной детоксикации. Всего нами процедура ОУГ высокого уровня применена у 137 больных с различными формами и стадиями заболевания. Чаще всего, это были поражения ЖКТ, матки, молочных желез, а также саркомы и миеломы различной локализации у больных в возрасте от 16 до 60 лет. Преобладали пациенты молодого и среднего возраста. Все больные относительно благополучно перенесли процедуру ОУГ. Отметим, что второй сеанс ОУГ всегда протекал более управляемо

(«гладко»), и, как правило, удавалось относительно безопасно достигать пик гипертермии выше $43,5^{\circ}\text{C}$. Что же касается результатов оценки применения ОУГ ($42,4\text{--}44^{\circ}\text{C}$) у больных с «инкурабельными» формами раковых заболеваний, то их нельзя трактовать однозначно. Нами зарегистрированы факты полного излечения, примеры улучшения качества жизни и увеличения продолжительности жизни после хирургической операции и химиотерапии. При запущенных формах онкопатологии, когда у больных развивалась кахексия и интоксикация, положительный эффект ОУГ был непродолжителен, так как трудно было достичь уровень ОУГ выше $41,5^{\circ}\text{C}$. В этой ситуации требовалось несколько процедур. Примером, иллюстрирующим потенциальные возможности ОУГ в программе лечения онкозаболеваний, может служить следующее клиническое наблюдение, иллюстрированное на рентгенограмме. Что же касается

результатов оценки удельной значимости ОУГ ($42,4\text{--}44,0^{\circ}\text{C}$), как компонента комплексного лечения онкозаболеваний, то на основании нашего опыта были зарегистрированы доказательные аргументы в пользу включения процедуры ОУГ в протоколы лечения онкозаболеваний.

Прежде всего, есть основание для подтверждения заключений зарубежных исследователей о способности ОУГ в пределах $41,7\text{--}42,0^{\circ}\text{C}$ закономерно воспроизводить следующие клинически значимые эффекты:

- Термоиндукцию апоптоза опухолевых клеток и устранение иммуносупрессии, что отражено в работах Ж. Матэ (2001) и других европейских исследователей.
- Устранение резистентности к химиопрепаратам и увеличение чувствительности онкоклеток к радиотерапии (Коноплянников, 1981, 2001; Deraco M. et al., 2001).
- Возможность использования агрессивных для здоровых клеток организма химиопрепаратов на

пике ОУГ для увеличения эффективности терапии.

При оценке отдаленных результатов комплексного лечения больных с запущенными формами онкозаболеваний, которые в качестве компонента лечения применяли ОУГ высокого уровня и редуцированные дозы химиопрепаратов, нами зарегистрированы следующие данные. Точные данные в отдаленные сроки (до 5 лет) удалось получить от 38 больных. Положительный результат зарегистрирован во всех случаях. В соответствии с классификацией экспертов ВОЗ, результаты лечения распределились следующим образом:

- Полная ремиссия - 10%
- Частичная ремиссия - 70%
- Стабилизация процесса - 20%
- Прогресс заболевания - 0%.

Смертельных исходов, связанных с проведением процедуры ОУГ, не было.

На основании вышеизложенного есть основания рекомендовать

использование общей управляемой гипертермии, как высокоэффективного и относительно безопасного метода, в комплексном лечении онкологических заболеваний. При применении ОУГ (42.4-44°C) у больных с запущенными формами онкозаболеваний, есть основание заключить:

1. Наилучшие результаты отмечаются при комбинации ОУГ (42.4-44.0°C) с хирургическими и химиотерапевтическими методами лечения.

2. Процедура ОУГ (42.4-44.0°C) должна предшествовать выполнению онкохирургических операций, и повторно осуществляться после снятия швов. Патогенетическое обоснование – стабилизировать и прекратить онкопроцесс, уничтожить диссеминированные раковые клетки, будущие источники метастазов.

3. Согласно концепций «микроскопической онкологии» и положений химиотерапевтической науки и практики, метод ОУГ (42.4-44°C) может быть допол-

нительным лечебным компонентом в существующих программах и протоколах лечения больных раковыми заболеваниями. ОУГ может способствовать снижению частоты возникновения метастазов, уменьшить вероятность рецидивов онкопроцесса. В химиотерапевтической практике появится возможность снятия феномена

толерантности к химиопрепаратам и появления шанса продления жизни больных с запущенными формами раковых заболеваний.

Таким образом, перспективы применения ОУГ (42.4-44.0°C) в онкологической практике отвечают социально – медицинским запросам.

ВОЗМОЖНОСТИ ОБЩЕЙ УПРАВЛЯЕМОЙ ГИПЕРТЕРМИИ ВЫСОКОГО УРОВНЯ (43.0-44.0°C) В ОНКОЛОГИИ (патофизиологические феномены и клинические эффекты)

**Ефремов А.В.¹, Шевченко В.П.², Телеутаев М.Э. Узаков О.Ж.,
Быкова Е.В.³**

²Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии МЗ РФ,

³Новосибирская международная оздоровительная клиника,
Международная высшая школа медицины, г.Бишкек

Резюме. Нами подтверждены заключения исследователей о способности общей управляемой гипертермии (ОУГ) в пределах 41,7-42,0°C закономерно воспроизводить клинически значимые эффекты.

Ключевые слова: Онкология, общая управляемая гипертермия, гипертермическая фармакотерапия.

ЖОГОРКУ ДЕНГЭЭЛДЕГИ (43.0-44.0°C) ЖАЛПЫ ГИПЕРТЕРМИЯНЫН ОНКОЛОГИЯДАГЫ МҮМКҮНЧҮЛҮКТӨРҮ (патофизиологиялык феномендер жана клиникалык натыйжалар)

**Ефремов А.В.¹, Шевченко В.П.², Телеутаев М.Э. Узаков О.Ж.,
Быкова Е.В.³**