

ГИПЕРТЕРМИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Введение

Вопрос о применении температурного фактора при лечении онкологических новообразований оставался дискуссионным долгое время. На протяжении XIX столетия прослеживался эмпирический подход к использованию термических воздействий в онкологии, а в первой половине XX века предпринимались многочисленные попытки научного обоснования применения высоких температур в онкологической практике. Сейчас начался этап более детального глубокого изучения гипертермии и как самостоятельного способа лечения злокачественных опухолей и как одного из компонентов комплексного лечения.

Например, известны случаи замедления или остановки роста злокачественных опухолей у человека и даже их полного исчезновения после инфекционных заболеваний, протекающих с высокой температурой. Тормозящее действие оказывает на опухоль лихорадка, вызванная малярией (сообщение об этом случае сделал *de Kizowitz* в 1779 году). В последующие годы похожие сообщения стали встречаться чаще: после перенесённых инфекционных заболеваний, протекавших с высокой температурой, исчезали иноперабельные меланомы, костные саркомы и другие опухоли. Было высказано предположение о том, что опухоли ликвидировались за счёт высокой температуры тела [1, 2].

В серии экспериментальных работ определены температурные режимы, необходимые для разрушения опухолевых клеток

Выделяют 3 температурные зоны гипертермии.

-при разогреве опухоли до 38–40°C, возможно усиление ее роста;

-при достижении температурного интервала 40–42°C происходит сенсбилизация опухоли к химиопрепаратам и ионизирующему излучению;

-при разогреве опухоли свыше 43–44°C опухолевые клетки гибнут.

Экспозиционные режимы повреждения опухоли составляют при 43°C – 60 мин, при 44°C – 30 мин, а при 45°C – всего 15 мин [1]. Соответствующие режимы для нормальных тканей намного больше, что свидетельствует об их большей термоустойчивости. Таким образом, в действии гипертермии важна не только максимальная температура, но и "доза тепла", которая определяется температурой и продолжительностью нагрева.

В Россию гипертермию "привез" профессор Н. Петров, изучавший в США технику культивирования клеток с помощью тепла. Первыми в России применять метод на практике стали врачи клиники Российской академии наук, и сегодня это единственное место в Петербурге, где осуществляют гипертермию (сейчас подобную методику применяют в 60 центрах во всем мире, а в России всего 3 центра используют этот метод: в Санкт-Петербурге, Нижнем Новгороде и Новосибирске). Здесь же впервые в онкологической практике провели сеанс местной гипертермии при помощи лазера [3, 4]. Лазерный луч способен влиять на глубоко расположенные злокачественные опухоли при высокой концентрации световой энергии на ограниченном участке тела. Соответственно создаются условия для избирательной гибели только пораженных клеток, а здоровые, так же как и при общей гипертермии, остаются невредимыми. Конечно, как при местной (локальной), так и при общей гипертермии организм испытывает большую нагрузку. Но, по словам доктора медицинских наук, профессора Феликса Баллюзека, она не вредна, а наоборот – активизирует защитные силы и вырабатывает иммунитет к дальнейшему распространению опухоли. Кроме того, гипертермия делает уцелевшие раковые клетки более чувствительными к медикаментам, которые применяются для их уничтожения. Поэтому данный метод часто назначают в комбинации с радио-, иммуно- и химиотерапией. При этом доза облучения или, скажем, химиопрепарата может быть уменьшена в несколько раз, что очень важно, поскольку снижается токсическое воздействие на организм. По утверждению профессора Ф. Баллюзека, на начальных стадиях рака эффективность гипертермии составляет фактически 100 %, а среди тех, у кого недуг уже дал рецидивы, излечивается примерно половина. Иногда лечение не обходится лишь одним сеансом: когда опухоль обширна, клетки не могут погибнуть сразу – тогда процедуру повторяют [3].

В общем случае, гипертермия – это перегревание организма. Гипертермия бывает естественная и искусственная (рис. 1).

1. Естественная гипертермия

Естественная гипертермия – ненормальное повышение температуры тела выше 37°C в результате заболевания. Это весьма распространенный симптом, который может наблюдаться при неполадках в любой части или системе организма. Не спадающая долгое время повышенная температура свидетельствует об опасном состоянии человека.

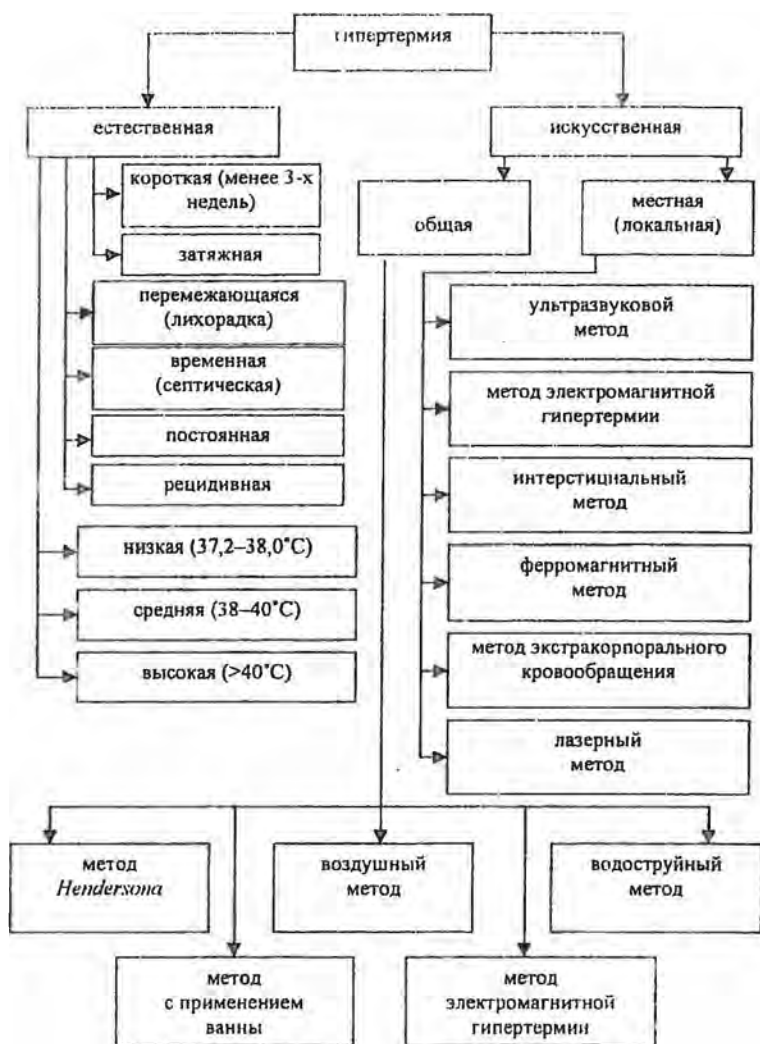


Рис. 1. Классификация способов гипертермии

Повышенная температура бывает: низкая (37,2–38,0°C), средняя

(38–40°C) и высокая (свыше 40°C). Температура тела выше 42,2°C приводит к потере сознания. Если она не спадает, то происходит повреждение головного мозга. Гипертермия подразделяется на перемежающуюся, временную, постоянную и рецидивную.

Перемежающаяся гипертермия (лихорадка) считается наиболее распространенным типом, характеризуемым дневными перепадами температуры выше нормы. Временная гипертермия означает дневное понижение температуры до уровня нормы, а затем новое повышение выше нормы. Временная гипертермия с большим температурным интервалом обычно вызывает озноб и повышение потоотделения. Её ещё называют септической лихорадкой. Постоянная гипертермия – постоянное повышение температуры с небольшими перепадами (флуктуациями). Рецидивная гипертермия означает перемежающиеся лихорадочные и апиретические (характеризующиеся отсутствием повышенной температуры) периоды.

Ещё одна классификация учитывает длительность гипертермии: короткая (менее трех недель) или затяжная. Затяжная может наблюдаться при повышении температуры по неизвестным причинам, когда тщательное исследование не может дать объяснения вызывающих её причин.

При расстройствах (дисфункциях) иммунного комплекса обычно наблюдается низкая гипертермия, хотя могут возникать и средние перепады при эритеме. Гипертермия может быть перемежающейся и временной, как при синдроме приобретенного иммунного дефицита (при СПИДе) или при системной красной волчанке, а также она может быть постоянной, как при полиартрите. Наряду со стандартными жалобами (утомляемость, потеря веса) гипертермия может вызывать повышение потоотделения.

При инфекционных и воспалительных заболеваниях гипертермия может быть низкой (как при болезни Крона или язвенном колите) или высокой (как при бактериологической пневмонии); перемежающейся (как при инфекционном мононуклеозе, отите); септической (как при абсцессе легких, гриппе, эндокардите); постоянной (как при менингите); рецидивной (как при малярии). Повышение температуры может происходить внезапно, как при синдроме токсического шока, или это повышение температуры может происходить постепенно, как при микроплазменной пневмонии.

При гепатите гипертермия может быть лишь предвестником болезни, а при аппендиците, наоборот, означать острую стадию заболе-

вания. Если температура внезапно повышается на фоне тахикардии (учащения сердцебиения), одышки и спутанности сознания, это может означать опасный для жизни септический шок, который бывает при перитоните и грамтрицательной бактериемии.

При первичных опухолях и метастазах могут возникать длительные периоды повышенной температуры разного свойства. Например, при острой лейкемии могут наблюдаться медленно возникающая низкая гипертермия, бледность, кровотечения. При этом же заболевании гипертермия может появиться внезапно, быть высокой и сопровождаться кровотечением. Иногда лимфома Ходжкина вызывает лихорадку Пеля-Эбштейна и рецидивную гипертермию.

Внезапное и резкое повышение температуры до 41,7°C обычно наблюдается при таких опасных для жизни заболеваниях, как инсульт, тиреотоксический криз, злокачественная гипертермия, а также при повреждениях центральной нервной системы. Низкая и средняя гипертермии сопровождаются повышенным потоотделением.

Гипертермия и сыпь обычно возникают вследствие повышенной чувствительности к противогрибковым препаратам, сульфониламидам, антибиотикам пенициллиновой группы и др. Гипертермия может наблюдаться при химиотерапии, а также вызываться лекарственными препаратами, провоцирующими потоотделение. Гипертермия может также возникать при токсичных дозах некоторых препаратов.

Перебегающая или временная гипертермия может наблюдаться после хирургических операций. Переливание крови также обычно вызывает внезапное повышение температуры и озноб [5, 6].

2. Искусственная гипертермия

Искусственная гипертермия в онкологии – это рационально организованный перегрев ткани в диапазоне температур 42–46°C с экспозицией 30–60 минут, создаваемый в лечебных целях [7].

Искусственная гипертермия может быть общая и местная (локальная).

2.1. Общая гипертермия

Метод общей управляемой гипертермии активно изучался в течение последних четырех десятилетий XX века. Первые публикации об этом методе появились в 60-х годах XX века. К настоящему времени собран большой теоретический и практический материал, посвященный изучению и совершенствованию этой интенсивной медицинской технологии.

Общая управляемая гипертермия - метод лечения злокачественных опухолевых заболеваний с помощью тепла. Этот метод состоит в том, что при помощи определённых приборов и установок температура тела больного повышается до 42°C и выше - то есть создается искусственная лихорадка. Термическое воздействие длится несколько часов, причём здоровые клетки крепнут, а клетки опухоли - погибают. Общую гипертермию обычно проводят в случаях, когда рак уже дал метастазы [4].

Для разрушения опухоли необходим нагрев свыше 43°C. Достижение этой температуры реально при местной гипертермии, но при общей гипертермии можно воздействовать лишь температурой до 42°C, так как разогрев всего организма свыше 42°C вызывает целый ряд тяжелых реакций (тканевая гипоксия, гипокания, изменение микроциркуляции), которые могут привести к гибели больного. При проведении общей гипертермии необходимо разогреть тело больного равномерно, что сделать чрезвычайно сложно.

Показания к общей гипертермии: местнораспространенные опухоли; диссеминированные химиорезистентные опухоли; рак у больных 2-й клинической группы, которым показана неоадьювантная и адьювантная химиотерапия.

Врачи применяют общую гипертермию не только в онкологии. Например, в Новосибирске с её помощью лечат наркоманов. Оказалось, что искусственная лихорадка (как ещё называют этот метод) делает самую трудную работу - снимает химическую зависимость от наркотиков [3,4].

Обнаружено также и то, что общая гипертермия оказывается смертельной для бактерий и вирусов, в том числе и вируса СПИДа. Но сложность в том, что организм, и так донельзя ослабленный болезнью, может просто не выдержать такой проверки на прочность [4].

Способы создания общей гипертермии. В экспериментах и клинической практике применяются различные методы активного физического согревания организма. В частности, используются метод с применением ванны, метод *Hendersona*, воздушный метод создания гипертермии, водоструйный метод, метод электромагнитной гипертермии

Установка, реализующая способ гипертермии при помощи нагрева пациента в специальной ванне была предложена *von Ardenne* и представляет собой двухкамерную ванну, разделённую резиновой перегородкой. В большей из камер, которая предназначена для нагревания

тела, циркулирует горячая вода температурой до 47°C, а в малой камере, предназначенной для охлаждения головы и шеи больного, циркулирует вода температурой 10-30°C. Пациента нагревают в такой ванне до тех пор, пока температура его тела не достигнет 43-43,5°C. Без дополнительной помощи в таких условиях просто не выжить. Больного подстерегают две главные опасности – тепловой шок и тепловая денатурация (свёртывание белков). Сама операция приравнивается по сложности к 6-й категории (одной из высших). Вся процедура проходит под общим наркозом. Для охраны от теплового шока разработана система химической защиты организма. Кроме того, происходит искусственная вентиляция легких. Недостатками указанной установки являются наличие гидроизоляционной перегородки, сдавливающей шею больного, а также "столба" воды над телом больного в горячей камере [2, 6].

Оригинальную методику создания общей гипертермии разработали *Henderson* и *Pettigrew*. Гипертермию создают под интубационным наркозом, помещая больного в двухстенную целлофановую ёмкость, заполненную расплавленным парафином (контакт парафина с плёнкой осуществляется через целлофановую плёнку). Искусственную вентиляцию лёгких производят подогретой газовой смесью [8, 9].

В США с середины 70-х годов прошлого столетия стали использовать воздушный метод проведения общей гипертермии, который состоит в следующем: проводится разогрев тела пациента горячей водой в скафандре или специальной одежде, но это затрудняет контроль за состоянием пациента и коррекцию температурного режима. Температура теплоносителя в данных исследованиях не превышает 44°C, а температура тела больного соответственно ниже – 41,8-42,4°C, то есть преобладает перегрев поверхностных тканей, что приводит к сильным ожогам кожи [1, 2, 6, 8].

С 1969 года в Белорусском НИИ онкологии и медицинской радиологии стала изучаться водоструйная гипертермия. Общая водоструйная гипертермия с поддержанием температуры тела в пределах 40-42°C в течение 2,5-5 часов в сочетании с искусственной гипергликемией, ионизирующей радиацией и химиотерапевтическими средствами применяется при лечении больных меланомой кожи, раком молочной железы, опухолями мягких тканей, костей и другими злокачественными новообразованиями. При использовании этого метода тело больного постоянно орошается горячей водой. Температура теплоносителя достигает 43°C. Этот метод имеет такие преимущества по сравнению с нагревом в ванной, как лучший доступ

сравнению с нагревом в ванной, как лучший доступ к больному, возможность быстрого охлаждения, но он 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 41°C испытывает болевые ощущения (в связи с воздействием на терморецепторы кожи), а при разогреве до 42°C страдает центральная нервная система, сеансы общей гипертермии проводятся под наркозом [1, 9].

Применение высокочастотных электромагнитных полей для достижения перегрева началось с 70-х годов. Преимущества электромагнитной гипертермии по сравнению с воздушной и водоструйной очевидны и состоят в том, что тело больного разогревается "изнутри", прогрев тканей при этом равномерный, не происходит повреждения кожных покровов, возможно эффективное управление процессом разогрева.

Аппаратура для проведения общей гипертермии. По предложению *Potr* фирмой *Siemens* была разработана установка для общей гипертермии человека. Установка передвижная и состоит из прозрачной пластмассовой камеры, в которую помещается больной в горизонтальном положении. Голова больного находится вне камеры. В камере циркулирует горячий воздух температурой 50–60°C. Больной помещается на матрац, в котором находится одиночный плоский петлеобразный излучатель размером 50×40 см, соединённый с генератором ("Ультратерм-608", 27 МГц, 400 Вт). В другом варианте вместо УВЧ-излучателя используется циркулирующая в матраце вода температурой 42°C. Излучатель располагается под торсом больного. В верхней части камеры находится передвигающееся в продольном и поперечном направлениях устройство с антенной-излучателем, соединённым с генератором ("Сиротерм-609", 433 МГц, 250 Вт). При использовании всех трёх описанных источников нагрева время выхода на нужный тепловой режим составляет 25–60 мин, а при нагревании только горячим воздухом – 90–130 мин.

Для осуществления общей водоструйной гипертермии создано несколько поколений установок типа "Пигмент". Наиболее совершенным является комплекс "Пигмент-5". Он состоит из стыкующихся систем для нагревания тела и охлаждения головы и шеи больного, лежа – каталки, а также пульта управления с контрольной – измерительной аппаратурой. В системе душевания использован удобный способ её фиксирования для обеспечения необходимого распределения теп-

носителя по телу больного, что позволяет достигать более высоких температурных режимов, а следовательно, и повышает эффективность лечения онкологических больных. В этой установке используется точный и экономичный регулятор температуры воды с погрешностью не более $0,5^{\circ}\text{C}$, что повышает безопасность проведения гипертермических сеансов. В блоке управления и контрольно - измерительной аппаратуре применяются современные микросхемы, использование которых позволило снизить максимальную электрическую мощность, потребляемую комплексом, на 2 кВт и улучшить технические характеристики.

Комплекс общей гипертермии "Пигмент-5" позволяет:

- в течение короткого времени и безопасно для больного достичь необходимых уровней гипертермии (до ректальной температуры $40-42,3^{\circ}\text{C}$);

- осуществлять процесс нагрева и поддержания гипертермии в ручном и автоматическом режимах;

- с высокой точностью поддерживать заданные температурные режимы,

- избежать потерь тепла как со стороны носителя, так и пациента;

- не прекращая процедуры, измерять пульс, артериальное давление, записать ЭКГ, взять кровь для биохимического исследования;

- быстро извлечь больного из установки после окончания сеанса.

Технические характеристики комплекса "Пигмент-5": питание установки осуществляется от сети переменного тока 220/380 В, 50 Гц; электрическая мощность, потребляемая установкой, не превышает 15,5 кВт; время непрерывной работы в автоматическом режиме не менее 8 часов; подача горячего теплоносителя из системы орошения – не менее 45 л/мин; вес установки – 513 кг [1, 2, 9].

Общая электромагнитная гипертермия осуществляется с помощью установок типа "ЭМОНА", "Яхта-5", "ЮГ-ВЧГ", состоящих в общем случае из генератора электромагнитного излучения, стола для укладки больного, на котором имеется водяная подушка с излучающими электродами, системы температурного мониторинга. Больной размещается на водяной подушке в положении "лежа на спине". Общая гипертермия проводится под общим наркозом с искусственной вентиляцией легких. Контроль температуры осуществляется с помощью датчиков в прямой кишке, на коже, в наружном слуховом проходе. Во время проведения сеанса общей высокочастотной гипертермии у онкологических больных и разогрева тела пациента до 43°C температура

головного мозга может повыситься до 41°C, что приводит к неврологическим расстройствам в постгипертермическом периоде. Мониторинг краниocereбральной температуры позволяет своевременно начать охлаждение головного мозга и ввести коррективы в режим работы установки.

Характеристики установок, используемых для проведения общей электромагнитной гипертермии, приведены в табл. 1.

Установка "Яхта-5" используется для проведения общей и региональной электромагнитной гипертермии новообразований и предназначена для проведения комплексной методики лечения онкологических больных, имеющих генерализованные формы опухоли с множественными метастазами.

При использовании этой установки происходит выделение тепла непосредственно внутри тела пациента, что снижает нагрузку на сердечно-сосудистую систему по сравнению с традиционными методиками. Также отсутствует необходимость в специальной теплоизолирующей камере для поддержания высокой температуры тела и появляется возможность дополнительного подогрева нужного участка тела. Очевидны и такие преимущества, как наличие системы водяного охлаждения между аппликатором и поверхностью тела, что не допускает перегрева поверхностных тканей и повышает однородность нагрева; независимость регионального нагрева от общей гипертермии, свободный доступ к пациенту.

Таблица 1

Некоторые характеристики установок для проведения общей гипертермии

Название установки	Рабочая частота, МГц	Выходная мощность, Вт	Питание, В/Гц
"Яхта-5"	13,56 ± 0,05 %	100 – 800	220/50
"ЮГ-ВЧГ"	13,56 ± 0,05 %	50 – 500	(220 ± 11)/(50 ± 1)

"ЮГ-ВЧГ" – новейший уникальный комплекс, разработанный ОАО "Мера" совместно с НПП "Радиоприборы и связь" г. Н.Новгород, получивший 5 ноября 1999 г. разрешение Министерства Здравоохранения РФ для серийного производства и применения в медицинской онкологической практике. Отмечен дипломом 9-ой международной выставки "Медицина-2000" 28.04.2000 г.

Компьютеризированный комплекс для общей управляемой гипертермии "ЮГ-ВЧГ" предназначен для лечения онкологических больных методом общей управляемой ВЧ-гипертермии, а также в сочетании с химиотерапией местнораспространенных и десиминированных

химиорезистентных опухолей различных локализаций, таких, как рак желудка, рак молочной железы с метастазами в кости, рак прямой и толстой кишки; десиминированные опухоли женских половых органов, легких, бронхов, лимфомы + лимфогранулематоз, саркомы скелета; меланома.

Общая управляемая ВЧ-гипертермия, проводимая с помощью комплекса "ЮГ-ВЧГ", повышает эффективность химиотерапии, расширяет возможность хирургических методов лечения, переводя неоперабельные опухоли в разряд операбельных. "ЮГ-ВЧГ" в течение ряда лет проходил медицинские клинические испытания в клиниках России, продемонстрировав высокую клиническую эффективность и техническую надежность.

2.2. Локальная гипертермия

Локальная гипертермия – это нагревание пораженного органа. Локальной гипертермии обычно подвергаются поверхностно расположенные опухоли (опухоли кожи, нижней губы, молочной железы, нижнеампулярного отдела прямой кишки, простаты), т. к. глубина оптимального разогрева обычно составляет 4–5 см.

Известно, что когда повышается температура, в организме человека ускоряются жизненные процессы. Повышение температуры на 10°С увеличивает скорость химических реакций вдвое. Нагревание организма до 43–43,5°С, до точки своеобразного "биологического нуля", оказывает на раковые клетки губительное воздействие. Считают, что таким образом замедляется их деление и запускается их запрограммированная смерть. Недавние исследования показали также, что больные клетки хуже отводят тепло, поэтому гибнут быстрее здоровых.

Показания к локальной гипертермии:

- рак кожи – как впервые выявленный, так и рецидивный;
- рак нижней губы – как впервые выявленный, так и рецидивный;
- рак молочной железы – для усиления лучевого патоморфоза опухоли при проведении предоперационной лучевой терапии;
- рак прямой кишки – для усиления лучевого патоморфоза опухоли при проведении предоперационной лучевой терапии;
- рак предстательной железы (используется аппарат "Простатерм").

Способы создания локальной гипертермии. Необходимые управляемые режимы в опухолях могут быть достигнуты различными способами. Традиционно для нагревания отдельных тканей человеческо-

го организма в лечебных целях применялись: ультразвуковой метод; электромагнитные волны различных диапазонов, проходящие через кожный покров к глубоко расположенным областям поражённых тканей; интерстициальный метод нагрева; способ создания гипертермии с использованием ферромагнитных препаратов; метод экстракорпорального кровообращения; лазерный метод. Основными требованиями, предъявляемыми к этим способам, являются хорошая управляемость температурными режимами, достаточно высокая безопасность для организма, максимальная простота проведения процедуры и обеспечение возможности комбинации гипертермии с облучением и введением химиотерапевтических средств.

Определённые перспективы для создания локальной гипертермии опухолей открываются при использовании ультразвука. Но несмотря на возможность хорошей фокусировки ультразвука, ограничивающими факторами его использования являются плохое распространение в воздушной среде, отражение на границе разделов "ткань – воздух", "мягкие ткани – кость". В связи с этим теоретически невозможно создать гипертермию в органах с воздушной прослойкой (лёгкие, носоглотка, желудочно–кишечный тракт) [8, 9].

Для создания локальной гипертермии пригодны и электромагнитные волны. Особенности биологического действия электромагнитных волн определяются их физическими параметрами и длиной волны излучения. Различают три основных диапазона радиоволн: высокочастотный (100 кГц–30 МГц), ультравысокочастотный (30–300 МГц) и сверхвысокочастотный (300–30000 МГц). Электромагнитная энергия может быть подведена одним из трёх видов связи: емкостной, индуктивной и излучательной (СВЧ-облучение). Для ВЧ-гипертермии применяются частоты 13,56 и 27,12 МГц; для СВЧ-гипертермии обычно используется электромагнитное поле в диапазоне 300–3000 МГц, т е длины волн от 1 м до 10 см [6, 7]. Такие частоты допускают хорошую фокусировку энергии и её строго направленное подведение к определённым, расположенным на разной глубине, тканям. С повышением частоты глубина проникновения электромагнитной волны уменьшается. Например, на частоте 2450 МГц при жировом слое в 1 см через толщину 2–3 мм проходит всего 40 % энергии. На частоте 40,68 МГц плоская волна проникает на глубину примерно 11 см [7]. Заслуживает внимания тот факт, что повреждающее влияние радиоволн более выражено в тканях с нарушенным или недостаточным кровообращением, причём отёк и воспаление способствуют усилению

термического эффекта микроволн. Поэтому есть основание полагать, что опухоль (в связи со своими цитокинетическими особенностями, "порочным" кровообращением, плохой обеспеченностью кислородом) более подвержена повреждающему влиянию радиоволн, по крайней мере при облучении в термогенных режимах, по сравнению с соответствующими нормальными тканями [8, 10]. Основным достоинством электромагнитного нагрева биологических тканей является способность электромагнитных волн проникать внутрь биологических сред. При этом энергия поглощается не только поверхностными, но и глубоко расположенными тканями. Поток тепла не передается от поверхности вглубь, а возникает в каждой точке облучаемого объема. Используя для гипертермии электромагнитные поля различного диапазона, можно регулировать глубину прогрева в соответствии с расположением опухоли и ее размерами [11].

Заслуживает внимания методика так называемой интерстициальной гипертермии с помощью введения в опухоль игольчатых излучателей. Этот метод нагрева опухолей основан на протекании высокочастотного тока по межклеточной жидкости, что обусловлено высоким сопротивлением клеточных мембран в диапазоне частот 0,5–3 МГц. При этом в качестве электродов, между которыми протекает высокочастотный ток, используются иглы, имплантированные вокруг опухоли. Этот метод эффективен при нагреве опухолей размером до 14 см³, а при больших размерах опухоли, которая возвышается над поверхностью тела на 3–4 см, можно применять интерстициальный метод в комплексе с СВЧ-нагревом [4, 15].

Для улучшения результатов локальной гипертермии было предложено вводить вглубь опухоли микроферромагнитные иглы, ферромагнитные боросодержащие элементы, магнитные имплантаты (так называемые видеоуправляемые противоопухолевые средства). Большинство этих исследований находится ещё на ранней стадии, что не позволяет стопроцентно оценить клинический эффект. Например, *Staffer* и соавторы [12] предлагают использовать ферромагниты для селективного перегревания опухоли. Они имплантировали сферы или цилиндры из 15 различных металлов диаметром 2 мм в фантомы двух видов (статический фантом, моделирующий электрические и термальные характеристики мягких тканей, и динамический фантом с циркулирующим физиологическим раствором, имитирующим тканевую циркуляцию). Наиболее оптимальные результаты были получены с помощью стальных имплантатов. Использование частоты излу-

ния 1,5–4 МГц и мощности 200–300 Вт позволяло нагревать имплантируемые металлические шарики до температуры 46,2°C, что создавало температуру во всём нагреваемом участке 42,5°C [8, 10].

Целесообразным для достижения гипертермии в зоне опухоли представляется применение экстракорпорального кровообращения. Первые публикации о применении этого метода в клинике появились в 60-х годах XX века. Гипертермическая изолированная перфузия продолжает использоваться до сих пор. Но этот метод создания дозированной гипертермии в опухоли далеко не идеален. Этот метод практически исключает возможность регулировать достигаемый гипертермический эффект таким образом, чтобы максимальная температура создавалась в опухоли, а здоровые ткани при этом нагревались бы меньше. Мало того, при использовании перфузата с максимально переносимой температурой (порядка 43,5–44,0°C) наибольшему нагреванию подвергаются крупные сосуды. В опухоли же, судя по средним данным, не удаётся поднять температуру до необходимого уровня. При этом особенности анатомии сосудов конечностей заставляют подвергать прогреванию зону значительно более широкую, чем это требуется для воздействия на имеющиеся очаги опухолей. Что касается других областей (кроме конечностей), то возможности создания в них местной гипертермии с помощью "горячей перфузии" более чем ограничены [8, 9].

Лазерный метод создания локальной гипертермии Лазерная медицина охватывает практически все стороны применения лазеров и использует все их свойства: высокую монохроматичность, значительную энергию и мощность, высокую направленность (малую расходимость) и когерентность излучения, возможность получения сверхкоротких длительностей импульсов и перестройки частоты во всём диапазоне от ультрафиолетового до инфракрасного света.

Во всём мире уделяется всё большее внимание развитию лазерной медицины, потому что с момента своего создания лазеры нашли широчайшее применение в хирургии, терапии, онкологии и других областях медицины.

Материальная база для осуществления лазерной гипертермии была сформирована около 40 лет тому назад [13]. Тем не менее, до последнего времени продолжал оставаться нерешённым ряд серьёзных проблем:

достижение объёма ости деструктивного воздействия на патологически изменённые тканевые блоки (опухоли, воспалительные инфильтраты);

-избирательность (селективность) воздействия лазерным излучением на патологически изменённые и нормальные ткани,

-улучшение результатов склеротизирующего эффекта при воздействии на патологически изменённые периферические сосуды, особенно расположенные за пределами наружных покровов.

Используемый и изученный лазерный арсенал по своим спектральным и энергетическим характеристикам был не в состоянии решить эти задачи. В то же время до середины 90-х годов практически не изученными оставались среднеэнергетические лазерные излучатели (0,5–5 Вт) ближнего инфракрасного диапазона спектра (790–950 нм). До 1995 г. таких лазеров в медицинской практике не существовало, но теоретические предпосылки (глубокое проникновение излучения в биоткани, способность генерировать тепловую энергию) и опыт указывали на то, что именно это лазерное излучение могло бы способствовать решению вышеуказанных проблем. Определило создание и апробацию нового поколения полупроводниковых лазеров ближнего инфракрасного диапазона спектра с выходной мощностью свыше 0,5 Вт.

Появление этого семейства лазеров открыло возможности развёртывания нового раздела медицинской лазерологии – объёмной гипертермии.

При экспериментальном воздействии на биологические ткани были получены следующие результаты:

-воздействие на биологические ткани непрерывным либо импульсным лазерным излучением с длиной волны 790–950 нм и выходной мощностью от 1 до 5 Вт при определённых условиях могут вызывать особый вид деструктивных изменений биологических тканей, что открывает возможности селективного воздействия на патологически изменённые тканевые структуры;

-указанный эффект селективной фотодеструкции имеет в своей основе следующие факторы: проникающая способность излучения – только излучение ближнего инфракрасного диапазона спектра способно проникать в биоткани на глубину до 6–10 см, неодинаковость поглощения световой энергии нормальными и патологическими тканями – поглощаемость световой энергии в патологических тканях существенно выше, чем в нормальных; поглощённая световая энергия

ближнего инфракрасного диапазона спектра в значительной мере переходит в тепловую энергию с возникновением очага локальной гипертермии, наряду с тепловым эффектом, лазерное излучение ближнего инфракрасного диапазона спектра оказывает специфическое деструктивное воздействие на эндотелий сосудов патологического очага, приводящее к его деваскуляризации, гипоксии, нарушениям трансмембранного транспорта;

-на основе этих особенностей практически осуществлена методика селективного лазерного воздействия на злокачественные новообразования. Основой этой методики является выбор оптимальных параметров лазерного воздействия: длина волны - 790-950 нм, режим излучения непрерывный либо импульсный, выходная мощность от 1 до 5 Вт, удельная мощность от 4 до 8-10 Вт/см², суммарная доза воздействия от 12 до 48-50 кДж/см², площадь светового пятна около 0,25 см², глубина проникновения излучения до 6-10 см.

При лазерной гипертермии опухолей наиболее информативной характеристикой селективной деструкции является степень локальной гипертермии. Установлен факт наличия градиента температуры в 5-6°C между опухолевой и окружающей её нормальной тканями при равной интенсивности лазерного воздействия на них. При этом большому нагреву подвергается опухолевая ткань.

При применении локальной селективной лазерной гипертермии более надёжные положительные результаты достижимы при курсовом воздействии, включающем в себя от 3 до 10 сеансов в зависимости от локализации размеров новообразования.

Локальная лазерная гипертермия может быть успешно применена в лечении неспецифических хирургических воспалительных заболеваний. В этих случаях механизм лечебного действия выражается не только во времени термического фактора, но и в создании условий для локализации патологического процесса за счёт блокирования систем кровеносных и лимфатических сосудов.

Бактерицидный эффект локального лазерного воздействия развивается при облучении в режиме прямой непосредственной коагуляции *in vivo* и практически не достигается в условиях *in vitro*, что связано с высокой прозрачностью слоя бактериальной колонии и низким поглощением ею световой энергии.

В связи со специфическим деструктивным действием данного лазерного излучения на эндотелий кровеносных сосудов локальная лазерная гипертермия может быть применена для ангиосклерозирования при лечении сосудистых заболеваний.

Медицинские лазерные аппараты на арсениде галлия находят достаточно широкое применение в лечении хирургических заболеваний онкологического, трофического и воспалительного генеза

Сейчас существует очень много моделей полупроводниковых лазеров, применение которых возможно для гипертермии опухолей. Характеристики некоторых из них приведены в табл. 2

Для контроля за развитием локальной гипертермической реакции целесообразно использовать локальные измерители температуры на жидких кристаллах и полупроводниках [14].

При проведении локальной селективной лазерной гипертермии опухолей и воспалительных очагов и при инвазивных сканирующих воздействиях следует использовать моноволоконные кварцевые световоды диаметром 600 мкм.

Таблица 2

Параметры моделей полупроводниковых лазеров
(лазерные диоды непрерывного режима генерации, однодиодовые)

Модель	Длина волны излучения, нм	Мощность излучения/ток накачки, мВт/мА	Ширина линии излучения, нм	Фирма
L2400S-4	400	4/55	< 0,1	<i>Micro Laser Systems</i>
SLI-CW-C-C1-XXX-0.010S-R	630-635	10	1	<i>Semiconductor Laser Inter-national Corp.</i>
LTO51PS	635	30/100	-	<i>Sharp Micro-electronics</i>
SLI-CW-5.6mm-C1-XXX-0.5M-R	660-670	35	3	<i>Semiconductor Laser Inter-national Corp.</i>
L2660S-40	660	40/110	0,1	<i>Micro Laser Systems</i>
LQS-670-10	670	85/80	-	<i>LaserMax Inc.</i>
SDL-TC40-2778	780	500/1500	0,001	<i>SDL Inc.</i>
SLI-CW-9mm-C1-785-0.08S-R	785	80	1	<i>Semiconductor Laser Inter-national Corp.</i>
SDL-XC30-2578	785	300/110	0,001	<i>SDL Inc.</i>
H-80-004-F	808	200	-	<i>Mus-Tech International Inc.</i>
HPM(LD1203)	808	2000	-	<i>Power Technology Inc.</i>
SLI-CW-9mm-C1-830-0.08S-R	830	80	1	<i>Semiconductor Laser Inter-national Corp.</i>

Продолжение таблицы 2

SDL-5432-H1	830	200/260	3	SDL Inc.
SDL-5722-H1	852	150/250	< 0,001	SDL Inc.
SLI-CW-9mm-C1-860-0 08S-R	860	80	1	Semiconductor Laser Inter-national Corp.
LDN-31	860	1000	3	Volga Techno-logy LTD
SLI-CW-9mm-C1-915-0 08S-R	915	80	1	Semiconductor Laser Inter-national Corp.
SDL-TC30-2793	930	500/2000	< 0,001	SDL Inc.
QLM9S48	979	190/300	0,5	Lasertron Inc.
MLD41100 T	980	300/430	-	Mitsui Chemicals Inc.
IDL5S-640	635-640	5/50	2	НИИ "Полюс"
IDL10S-650	645-660	10/60	2	НИИ "Полюс"
IDL15S-670	660-680	15/55	2	НИИ "Полюс"
IDL20M-635	630-640	20/160	3	НИИ "Полюс"
IDL30M-670	660-680	30/160	3	НИИ "Полюс"
IDL100M-670	670-690	100/260	5	НИИ "Полюс"
IDL250M-680	680-690	250/500	5	НИИ "Полюс"
IDL5S-760	755-765	5/75	1,5	НИИ "Полюс"
IDL100S-780	770-790	100/180	1,5	НИИ "Полюс"
IDL50S-810	800-820	50/130	1,5	НИИ "Полюс"
IDL100S-810	800-820	100/160	1,5	НИИ "Полюс"
IDL50S-830	820-840	50/120	1,5	НИИ "Полюс"
IDL100S-830	820-840	100/160	1,5	НИИ "Полюс"
IDL50S-850	840-870	50/150	1,5	НИИ "Полюс"
IDL50S-875	860-880	50/130	1,5	НИИ "Полюс"
IDL50S-900	870-910	50/180	1,5	НИИ "Полюс"
IDL50S-915	910-920	50/80	1,5	НИИ "Полюс"
IDL100S-920	915-925	100/170	1,5	НИИ "Полюс"
IDL50S-980	960-990	50/130	3	НИИ "Полюс"
IDL100M-808	805-811	100/300	3	НИИ "Полюс"
IDL500M-808	805-811	500/900	3	НИИ "Полюс"
IDL1000M-808	805-811	1000/1400	3	НИИ "Полюс"
IDL200M-830	820-840	200/450	3	НИИ "Полюс"
IDL250M-850	830-870	250/450	3	НИИ "Полюс"
IDL500M-980	960-990	500/800	10	НИИ "Полюс"
IDL1000M-980	960-990	1000/1500	10	НИИ "Полюс"
IDL500M-1020	990-1040	500/900	10	НИИ "Полюс"
IDL1000M-1020	990-1040	1000/1700	10	НИИ "Полюс"

При инвазивном подведении лазерного излучения световоды вводят в ткань через пункционную иглу соответствующего диаметра. При наружном воздействии на патологические очаги световоды целесообразно снабжать дополнительно рассеивающими линзами с целью создания равномерной гипертермии в патологическом очаге [6, 14]

При проведении лазерной локальной гипертермии следует учитывать определённые правила организации лазерного кабинета. Помещение лазерного комплекса должно быть просторным и состоять из двух комнат общей площадью до 60 м² и высотой не менее 2,5 м. Необходимо, чтобы лазерный кабинет был изолирован от окружающих помещений капитальными стенами, выкрашенными в зелёный цвет для поглощения рассеянного лазерного излучения. Все комнаты должны быть оборудованы обеспечивающими хорошую освещённость источниками света, что снижает опасность поражения сетчатки глаз отражённым лазерным излучением. Необходимо функционирование мощной приточно-вытяжной вентиляции – это помогает избавиться от загрязнения воздуха парами и мельчайшими частицами, образующимися при лазерной деструкции опухоли.

Установка размещается следующим образом: излучатель – в операторной; блоки питания, накопления энергии и пульт управления – в операторской. Между помещениями должна поддерживаться звуковая и телевизионная связь.

У входа в кабинет помещается предупреждающее табло: "Внимание! Лазерное излучение!", "Не входить!", включающееся во время работы

Штат лазерного кабинета должен включать врача и медицинскую сестру-оператора, прошедших специальную подготовку по работе с лазерной аппаратурой [15].

Механизм действия лазерного излучения на биологические ткани.

После создания первых лазерных установок стали изучать влияние лазерного излучения (ЛИ) на различные органы, ткани, биологические объекты. В результате таких исследований было показано, что эффект воздействия ЛИ зависит прежде всего от технических возможностей установки и параметров лазера: длины волны, длительности и формы импульса, частоты его повторения, направления луча на поверхность объекта и т. д. [9–11, 16].

В зависимости от используемых световых энергий различают высоко-, средне-, и низкоэнергетическое (низкоинтенсивное) лазерное воздействие на биологические объекты. Высокоэнергетическое воз-

действие лежит в пределах плотностей мощности от 10 Вт/см^2 и выше, плотность мощности низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) находится в пределах $10^{-1} \dots 5 \times 10^{-1} \text{ Вт/см}^2$. В зависимости от энергетического уровня НИЛИ подразделяют на мягкое (до 4 мВт/см^2), среднее ($4 \dots 30 \text{ мВт/см}^2$) и жёсткое (более 30 мВт/см^2) [13].

Характер взаимодействия ЛИ с биологическими тканями в основном определяется плотностью мощности и дозой поглощённого излучения. При плотностях мощности, больших единиц Ватт на квадратный сантиметр (высокоэнергетическое воздействие) происходит сильный разогрев и разрушение биотканей, изменение фазового состояния и другие необратимые процессы [10]. Значительная часть энергии излучения лазеров, генерирующих в видимой и инфракрасной областях спектра, превращается в тепло. Если использовать такие лазеры для облучения тканей, то в конце концов на поверхности кожи возникает очаг поражения, обычно в виде ожога; степень повреждения ткани в этом очаге уменьшается по мере удаления от центра облучённого участка. Дальнейшее увеличение плотности энергии излучения приводит к увеличению выраженности повреждения тканей. Но при этом наблюдается ряд специфических отличий от термического ожога: избирательное поражение пигментных структур и волосяных влагалищ, интрадермальное, а не субэпидермальное расположение пузырей, наличие резко выраженной границы между некротизированными и здоровыми тканями [17, 18].

В случае малых интенсивностей облучения, сравнимых с фоновой освещённостью в естественных условиях, при взаимодействиях изменяются пространственные и спектральные характеристики, происходят только обратимые реакции на молекулярном уровне. Существует область НИЛИ, где отсутствуют видимые повреждения или фазовые изменения в биотканях или клеточных структурах, интегральные и локальные изменения температуры находятся в пределах их естественных колебаний, все происходящие процессы обратимы [18].

Эффективность лазерного воздействия также зависит и от свойств самого объекта – характера и структуры тканей, коэффициента отражения, коэффициента поглощения, цвета, рельефа поверхности и других [16–18].

Одна из характеристик ЛИ – его проникающая способность, которая очень важна в практическом отношении, т. к. определяет границы применения лазеров в клинике [10, 17].

Глубина проникновения ЛИ, как и монохроматического света, во многом определяется длиной волны излучения. В области диапазона длин волн 650–1200 нм наблюдается так называемая оптическая прозрачность биотканей. Излучение полупроводниковых лазеров обладает большой проникающей способностью: излучение ближнего инфракрасного диапазона спектра (950 нм) способно проникать в мягкие ткани на глубину 40–70 мм, а в костные ткани – на 25 мм. Для длин волн от 45 до 620 нм (в этот диапазон включается длина волны аргонного лазера) глубина проникновения лазерного луча составляет примерно 0,25–2,5 мм [13].

Имеются определённые различия в действии ЛИ на поверхностные слои достаточно крупного по своим размерам биологического объекта и на глубоко расположенные его части, органы. Проникая через кожу и другие ткани, ЛИ может изменять свои физические свойства. Синяков В.С. и соавторы (1983 г.) при изучении изменений поляризации и когерентного излучения показали, что при прохождении через образцы толщиной 200 мкм лазерный луч (длина волны 628 нм) не сохраняет когерентности и поляризованности. Следовательно, проникающее вглубь организма излучение от лазерного источника действует наподобие обычного неполяризованного и некогерентного света в соответствующей спектральной области [7, 13].

Кожа человека, через которую действует ЛИ, по-разному пропускает электромагнитные волны светового диапазона (рис. 2) [17].

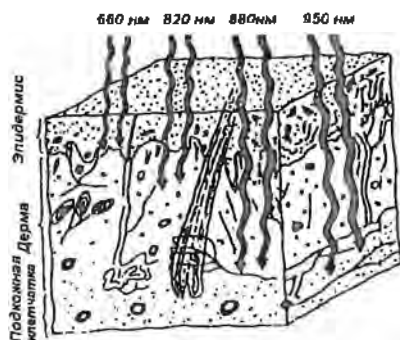


Рис. 2. Глубина проникновения света в кожу в зависимости от длины волны

При выборе доз ЛИ надо учитывать толщину кожи (табл. 3).

Таблица 3

Толщина различных участков кожи человека

Область кожи	Максимальная толщина эпидермиса	Максимальная толщина дермы	Максимальная толщина всей кожи
Лоб	0,1	2,1	2,2
Волосистая часть головы	0,2	2,4	2,6
Нос	0,1	2,1	2,2
Верхняя губа	0,2	1,8	2,0
Грудь	0,1	3,0	3,1
Живот	0,1	2,3	2,4
Спина	0,1	4,8	4,9
Сгибательная поверхность плеча	0,1	2,1	2,2
Разгибательная поверхность плеча	0,1	3,0	3,1
Сгибательная поверхность предплечья	0,1	1,8	1,9
Сгибательная поверхность бедра	0,1	2,3	2,4
Разгибательная поверхность бедра	0,2	3,1	3,3
Тыл кисти	0,3	2,7	3,0
Ладони	0,7	1,9	2,6
Тыл стопы	0,3	2,0	2,3
Подошвы	1,0	1,7	2,7

При облучении нормальной кожи на каждые 100 Дж/см^2 происходит некроз на глубину 1 мм, но в целом, при увеличении дозы облучения, не глубже 5-6 мм. Даже при воздействии доз в $800-1200 \text{ Дж/см}^2$ глубина поражения не будет превышать этой величины, т. к. некротизированные ткани будут препятствовать дальнейшему проникновению излучения. Поэтому при лечении новообразований кожи преимущественно экзофитного характера для ускорения процесса лечения желательнее по мере появления некротических участков производить их удаление [10, 15].

Можно выделить ряд основных причин того, что излучение проникает на ограниченную глубину: ЛИ поглощается биологическими тканями, происходит отражение света от поверхности между двумя средами, преломление при прохождении границы, разделяющей две оптически разнородные среды, рассеяние света частицами ткани. В результате происходит общее ослабление излучения [15].

Величина поглощённой участком биоткани энергии ЛИ с учетом его оптических свойств равна [13]:

$$W_{\text{погл}} = PT(S [1 - (k_{\text{отр}} + k_{\text{пр}})]),$$

где $W_{\text{погл}}$ – плотность энергии, P – мощность излучения (Вт), T – время воздействия (с), S – площадь облучения, $k_{\text{отр}}$ – коэффициент отражения участка облучаемой биоткани, $k_{\text{пр}}$ – коэффициент пропускания облучаемой биоткани

В отсутствие рассеяния поглощение в среде характеризуется поглощательной способностью и глубиной поглощения. Поглощательная способность определяется как отношение энергии, поглощённой в биоткани, к энергии излучения, падающей на поверхность. Глубина поглощения характеризует пространственное распределение поглощённой энергии в среде. В простейшем случае (экспоненциальное затухание света в веществе) она равна расстоянию, на котором мощность излучения уменьшается в $e = 2,718$ раза по отношению к мощности излучения на поверхности среды. Величина, обратная глубине поглощения, называется коэффициентом поглощения и имеет размерность см^{-1} . Если вместе с поглощением происходит рассеяние света, то вводится коэффициент рассеяния. Расстояние, на котором в результате совместного действия этих процессов излучение затухает в $e = 2,718$ раз, представляет собой глубину ослабления или проникновения излучения, а обратная ей величина – коэффициент ослабления, имеющий размерность см^{-1} [7, 10, 13, 15]. Величина коэффициента ослабления k_0 складывается из коэффициента поглощения среды $k_{\text{погл}}$ и коэффициента рассеяния среды $k_{\text{рсс}}$ [18]:

$$k_0 = k_{\text{погл}} + k_{\text{рсс}}.$$

Плотность мощности H – величина мощности, приходящаяся на 1 см^2 поверхности облучаемого объекта, измеряется в $\text{Вт}/\text{см}^2$. Её определяют по формуле [10, 17, 18]:

$$H = P_{\text{вых}}/S,$$

где $P_{\text{вых}}$ – мощность на выходе манипулятора (Вт), S – площадь лазерного пятна (см^2).

Т. к. существенная часть излучения, падающего на объект, отражается от его поверхности, следует различать дозу облучения D и поглощённую дозу $D_{\text{погл}}$. Доза облучения – это количество световой энергии, которое необходимо подать на 1 см^2 опухоли для её полного разрушения. Её определяют по формуле [10, 13, 18]:

$$D = H \times t,$$

где H – плотность мощности ($\text{Вт}/\text{см}^2$), t – время облучения (с). Поглощённая доза определяет величину энергии, поглощённую именно в среде.

$$D_{\text{полн}} = D_{\text{в}}(1 - k_{\text{отр}}),$$

где $k_{\text{отр}}$ – коэффициент отражения поверхности среды. Доза облучения представляет энергию облучения и измеряется в тех же единицах, т. е. в джоулях (Дж).

Существует также параметр, который характеризует величину световой энергии, которая поглощается в среднем каждым элементом, клеткой, биообъектом и, соответственно, показывает интегральный эффект действия излучения. Это удельная поглощённая доза облучения $D_{\text{уд}}$, измеряемая в $\text{Дж}/\text{см}^3$ и равна [18]:

$$D_{\text{уд}} = D_{\text{полн}}/V,$$

где V – облучаемый объём среды.

Время облучения – это время, в течение которого необходимо облучать опухоль до её полного разрушения (при заданной плотности мощности). Его определяют по формуле:

$$t = D/H.$$

Плотность мощности, доза и время облучения для каждого вида опухоли определены экспериментально. В табл. 4 приведены их величины для плоскоклеточного рака и пигментной меланомы [10].

Таблица 4

Основные параметры ЛД при облучении опухолей

Вид опухоли	Плотность мощности, $\text{Вт}/\text{см}^2$	Доза облучения, $\text{Дж}/\text{см}^2$	Время облучения, с
Плоскоклеточный рак	2–2,5	500–600	200–300
Пигментная меланома	1,2–1,5	400–500	250–450

Аппаратура для проведения локальной гипертермии. В настоящее время существует достаточно много установок, предназначенных для проведения локальной гипертермии. Они обычно включают генератор электромагнитной энергии, комплект излучающих устройств и блок измерения температуры биологических тканей. Для измерения температуры во время сеанса гипертермии широко используются имплантируемые в ткани игольчатые датчики [6].

Например, используются гипертермические СВЧ-установки с частотами 2450, 915 и 460 МГц. Распространены излучатели с охлаждением нагреваемой поверхности (кожи). Теплоотвод от облучаемой

внешней границей позволяет достичь более глубокого и равномерного прогрета внутренних тканей без теплового поражения тканей, расположенных в непосредственной близости от излучателя. Применение болусов с охлажденной жидкостью кроме понижения температуры поверхности ткани позволяет также уменьшить отражение электромагнитной энергии от поверхности облучаемого объекта, то есть позволяет лучше передавать энергию от излучателя к объекту даже в случае значительной кривизны поверхности [6, 7].

Применяются также гипертермические установки академика Н.Д. Девяткова с контактными микрополосковыми излучателями частотой 915 МГц и с водяным охлаждением. Глубина прогрета ткани при этом достигает 4-5 см. Для глубоко расположенных опухолей малого размера возможно использование хирургически имплантируемых микроволновых излучателей, которые изготавливаются из тонкого коаксиального кабеля диаметром 1-2 мм в виде монополя [2, 6, 7, 11].

Ещё один метод проведения местной гипертермии – при помощи особых внутриполостных антенн-излучателей. Такая гипертермия достигает поражённых участков на глубине до 25 см и применяется в случаях, когда злокачественная опухоль находится вблизи естественной полости человека или окружает эту полость (при раке прямой кишки, гортани, молочной железы) [6, 18].

Ter Haar и *Carnohan* с целью создания гипертермии использовали серийно выпускаемую установку для ультразвуковой терапии с частотами колебаний 0,75; 3,0; 4,5 МГц, а также устройство для диатермии с частотой электромагнитного излучения 27 МГц. Распределение температуры при ультразвуковой и электромагнитной гипертермии изучали на фантомах. Результаты экспериментальной проверки соответствовали теоретическому расчёту распределения тепла в фантоме. По заключению авторов, гипертермия ультразвуком и радиочастотное излучение вызывают примерно одинаковое распределение тепла в мягких тканях [8, 9].

Довольно широко используется для создания локальной гипертермии в эксперименте и клинике электромагнитное поле частотой 2450 МГц. Был сконструирован специальный аппарат для локальной гипертермии, работающий на указанной частоте. Аппарат имеет максимальную мощность 200 Вт, снабжён антенной-излучателем, восемью термодатчиками и микрокомпьютером. Излучатель имеет диаметр 90 мм и оборудован системой охлаждения поверхности кожи потоком подаваемого под давлением воздуха. Для регистрации темпера-

туры в тканях применены гибкие зондовые термодатчики диаметром 0,6 мм. Термодатчики вводят в ткани через иглу, которую затем извлекают. По крайней мере один из датчиков располагают на коже в области нагрева. Мощность генератора регулируется микрокомпьютером с учётом показаний термодатчиков. Система обеспечивает поддержание температуры в опухолях с точностью 0,5°C. Установлено, что с помощью этого аппарата удаётся создать гипертермию (42,5–43,5°C, 45 мин) только в поверхностных опухолях диаметром до 7 см и толщиной до 3 см. Однако, если применять принудительное охлаждение поверхностных здоровых тканей, находящихся над новообразованием, то удаётся довольно значительно "углубить" зону гипертермии опухолей. Указанная частота электромагнитного поля широко используется в клинике при лечении больных с поверхностно расположенными опухолями. Вместе с тем для гипертермии глубоко расположенных и больших по величине опухолей указанный диапазон электромагнитных волн не удовлетворяет исследователей. С целью перегревания таких опухолей используют электромагнитные излучения частотой 915 и 430 МГц. Также для гипертермии больших по объёму опухолей необходимо использовать электромагнитные излучения УВЧ- и ВЧ-диапазона [9].

Для индуктивного нагрева опухолей, расположенных в грудной или брюшной области, используется устройство "*Magnetrod*", которое фактически является одновитковой катушкой и представляет собой цилиндр диаметром около 50 см. Нагреваемая часть тела находится внутри цилиндра. Распределение теплообразования в гомогенном фантоме имеет параболическую форму с нулевым значением по оси катушки. Исследования на неоднородных фантомах выявили искажение параболического закона теплообразования, но качественно структура теплообразования сохраняется. Разработчики "*Magnetrod*" первоначально считали, что опухоли, расположенные в центральной области тела, будут нагреваться интенсивнее за счёт меньшего выноса тепла из них, чем из нормальных тканей, имеющих значительно более высокий уровень интенсивности кровотока. Дальнейшие исследования показали неправоту этой точки зрения. При использовании "*Magnetrod*" наиболее эффективно нагреваются мышечные ткани, жировая прослойка и кожа не перегреваются. Температура и плотность поглощенной мощности снижаются с увеличением глубины и поэтому опухоли, расположенные на глубине более 7 см, обычно не нагреваются до необходимой температуры. При нагреве тазовой области в некоторых опухолях, расположенных у крестца, достигается необхо-

димая для лечения температура, в то же время в опухолях мочевого пузыря, прямой кишки, желудка достичь нужного уровня температуры часто не удается [2].

Не так давно был создан излучатель для локальной гипертермии злокачественных новообразований с прямоугольной характеристикой направленности, разработанный в Ленинградском электротехническом институте и испытанный в специализированной лаборатории г. Фрязино Московской области.

Излучатель представляет собой решетку из четырех сильно связанных между собой идентичных элементарных излучателей, расположенных на боковой поверхности цилиндра через 90 угловых градусов друг относительно друга. В зависимости от фазовых соотношений между элементарными излучателями, можно получить линейную или круговую поляризацию излучаемого поля. В зависимости от амплитудного распределения между излучателями, можно получать различную форму "горячего пятна" – от сплюснутого эллипса до круга.

Использованный в эксперименте имитатор живой ткани представлял собой ванну из оргстекла толщиной 4 мм, заполненную соевым раствором и содержащую датчик поля, перемешающийся по трём координатам и имеющий выход на самописец.

Были проведены экспериментальные исследования и получены такие результаты испытаний макетов:

- используется линейно поляризованное излучение;

- коэффициент стоячей волны при излучении в свободное пространство не более 1,4 в полосе частот 7 % и не более 2 в полосе частот 12 % относительно центральной частоты 2450 МГц,

- коэффициент стоячей волны при облучении имитатора живой ткани не более 1,4 в полосе 15 % и не более 2 в полосе 29 %, что соответствует отражению менее 10 % падающей мощности,

- ширина диаграммы направленности 100°, диаграмма направленности имеет осевую симметрию и в любом осевом сечении имеет прямоугольную форму;

- допустимый уровень пропускаемой СВЧ-мощности не менее 200 Вт;

- "горячее пятно" - круг диаметром 60 мм.

Таким образом, излучатель хорошо согласован в полосе частот, особенно при облучении имитатора живой ткани, что особенно важно при работе на высоком уровне мощности. Характеристика направленности имеет прямоугольную форму, её ширина и, следовательно, размер "горячего пятна", как показывают дополнительные измерения на

цилиндры диаметром 79 мм, зависят от диаметра цилиндра. Размер "горячего пятна" существенно больше, чем диаметр цилиндра. Это, по-видимому, объясняется плотным расположением элементарных излучателей в решетке (расстояние между излучателями порядка четверти длины волны), что приводит к сильной связи между ними и, следовательно, к некоторой сверхнаправленности решетки [19].

Для локальной УВЧ-гипертермии была разработана установка "Гипертерм-2". Она обладает широким спектром функциональных возможностей, позволяющих воздействовать на опухоли самых различных размеров и локализаций и регистрировать достаточно большой объем информации о пациенте и параметрах проводимой гипертермической процедуры.

Источник электромагнитных колебаний имеет частоту 40 МГц и мощность до 800 Вт. Нагрев тканей производится с помощью оригинальной системы конденсаторных электродов, позволяющей создавать более равномерное распределение поля в нагреваемом объеме.

Электродная система смонтирована на специальном столе, где размещается пациент, и может быть установлена в необходимом положении относительно опухоли; предусмотрено дистанционное управление перемещением подвижных элементов конструкции стола.

Двухканальная термоэлектрическая система с перистальтическим насосом обеспечивает циркуляцию теплоносителя в мембранных полостях электродов для защиты поверхностных тканей тела от перегрева. Температура теплоносителя может регулироваться в пределах от +5 до +45°C; имеется возможность удаления воздуха из системы и дистанционного регулирования степени наполнения электродов.

Измерение температуры тканей производится с помощью десятиканальной компьютерной термометрической системы с термисторными и волоконно-оптическими датчиками. Игольчатые датчики имеют диаметр 0,8 мм и 1,0 мм и длину от 60 мм до 120 мм, а гибкие волоконно-оптические датчики имеют диаметр 1,0 мм и длину рабочей части до 1 м и могут быть использованы для измерения температуры тканей с помощью катетеров и в полых органах.

Управление работой всех систем установки, сбор, обработка и хранение данных осуществляется с помощью модульного устройства сбора данных на основе 8-ми разрядного микропроцессора Z80 со двоячным внешним накопителем на гибких дисках.

Представление такой информации, как данные пациента, температура тканей в каждом канале, время процедуры, температура теплоносителя, график температуры и некоторых других данных, производит-

ся на экране дисплея, ввод текстовой и цифровой информации и выбор режимов работы осуществляется с клавиатуры. Программное обеспечение предоставляет пользователю целый ряд возможностей, облегчающих работу медицинского персонала и повышающих качество проводимых гипертермических процедур. Среди них такие, как автоматическое обеспечение выбранной скорости повышения температуры и поддержание её на установленном уровне, подача звукового сигнала и автоматическое отключение генератора при превышении установленной предельной температуры в любом из каналов, а также при истечении заданного времени процедуры и некоторые другие [18, 19].

Для предоперационной гипертермической обработки локальных очагов злокачественных новообразований с использованием токопроводящей жидкости разработан аппарат "Вулкан-1".

Аппарат для локальной гипертермии "Вулкан-1" на 43 Международной выставке в Брюсселе в ноябре 1994 г. был удостоен Золотой медали, а также получил Диплом и Специальный Приз Международной организации периодической печати.

Возможностями этой установки являются обеспечение локализации гипертермического воздействия на очаг новообразования и удовлетворительной переносимости процедуры; предотвращение осеменения и метастазирования раковых клеток; исключение вредного воздействия СВЧ-электромагнитного излучения на здоровые ткани организма; обеспечение равномерного и быстрого прогрева опухоли по всему объему.

Основные характеристики аппарата для локальной гипертермии "Вулкан-1" приведены в табл. 5.

Таблица 5

Характеристики установки "Вулкан-1"

Время выхода в режим гипертермии, мин	3-10
Время экспозиции, ч	1,5-2,0
Площадь, занимаемая аппаратом на передвижной тележке, м ²	0,52
Масса аппаратуры, кг	62
Питание, сеть переменного тока	220 В-50 Гц
Потребляемая мощность, Вт	400
Количество операторов, чел	1

Недавно была разработана установка для локальной электромагнитной гипертермии злокачественных новообразований и заболеваний

предстательной железы "Яхта-4М". Она также предназначена для комплексного лечения злокачественных новообразований (рак молочной железы, мягких тканей пищевода, шеи, прямой кишки, остеогенных сарком) и неонкологических заболеваний предстательной железы путем создания гипертермического уровня температур в тканях опухоли.

Установка запатентована во Франции, Швеции, Германии, Чехословакии.

При использовании установки "Яхта-4М" моделирование ожидаемого распределения температур проводится на IBM-совместимом ПК в диалоговом режиме.

Используется комплект из 11 типов (5 наружных и 6 внутриволновых) контактных аппликаторов, который обеспечивает концентрацию магнитной энергии в глубоко расположенной опухоли за счет эффекта фокусировки и однородность прогрева ткани при нагреве простаты. Аппликаторы снабжены системами регулируемого водяного охлаждения поверхности тела, что устраняет перегрев поверхностных тканей и улучшает однородность нагрева по глубине.

Технические характеристики аппарата "Яхта-4М" приведены в табл. 6.

Таблица 6

Характеристики установки "Яхта-4М"

Рабочая частота, МГц	433,92±2 %
Выходная мощность, Вт	5-200
Точность измерения температуры, °С	±0,3
Количество одновременно контролируемых температурных точек	до 18
Тип внутриволновых аппликаторов:	Направленные (циркулярные)
Диаметр, мм	18 (7,1, 15)
Размеры наружных гибких аппликаторов, мм	от 80×200 до 210×300
Питание, В/Гц	220/50
Потребляемая мощность, кВт	не более 1,0

Комплекс УВЧ для локальной гипертермии опухолей "Супертерм ЭП-40" является эффективной технологией лечения глубоко расположенных опухолей разных локализаций.

Этот комплекс реализует метод емкостного нагрева в усовершенствованном варианте. Он включает в себя группу специализированных автоматических систем с общим компьютеризованным управлением, регистрацию параметров гипертермии.

Характеристики комплекса "Супертерм ЭП-40" он оснащён комплектом электродов-облучателей размером от 5×7 до 25×40 см, обеспечивает регулируемый отвод тепла из объема, подвергающегося нагреванию с помощью автоматизированной системы циркуляции, позволяет устанавливать электроды-облучатели относительно любой части тела при комфортном положении больного в течение всего сеанса за счет оригинальной конструкции системы ориентации, гипертермического стола и кресла; производит постоянный мониторинг температурных режимов в опухолевой и нормальной тканях с помощью восьмиканальной волоконнооптической системы термометрии; рабочая частота генератора комплекса – 40,68 МГц с регулируемой выходной мощностью в диапазоне от 10 до 500 Вт. Питание – 380/220 В, мощность 7,5 кВт, занимаемая площадь – 12 м².

Для проведения лазерной гипертермии используется большое количество лазеров, например, рубиновый, неодимовый, гелий-неоновый, аргоновый, азотный, гелий-кадмиевый, полупроводниковый. Но излучение каждого лазера поглощается биологическими тканями по-разному. Обильно пигментированная ткань поглощает излучение интенсивнее, чем ткань мышцы. Эта закономерность проявлялась при облучении различных опухолей рубиновым и неодимовым лазером. Наибольшее поглощение характерно для меланом вследствие наличия в них меланина. При проведении опытов была получена зависимость поглощения лазерного излучения от длины волны: излучение рубинового лазера (длина волны 694,3 нм) поглощается опухолевыми клетками приблизительно в 2 раза интенсивнее, чем неодимового (длина волны 1060 нм). Сравнение глубины проникновения в различные ткани излучения гелий-неонового (длина волны 630 нм) и аргонового (514 нм) лазеров показало [Svaasand I. et al., 1983], что первое проникает в среднем в 3 раза глубже. Наряду с данными о поглощении биологическими тканями излучения лазеров, которые генерируют в ближней ультрафиолетовой (азотный), видимой (гелий-кадмиевый, аргоновый, гелий-неоновый, рубиновый) и ближней инфракрасной (неодимовый) спектральных областях, практически важной является информация о поглощении излучения СО₂-лазера, генерирующего в инфракрасной области на длине волны 10 600 нм. Поскольку это излучение интенсивно поглощается водой, а последняя составляет около 80% массы большинства клеток, при воздействии на биологические ткани излучением СО₂-лазера оно практически полностью поглощается поверхностными слоями клеток.

Излучение полупроводниковых лазеров лежит в красной и ближней ИК-областях (0,6 -1,5 мкм) спектра. В указанном диапазоне длин волн рассеяние излучения преобладает над его поглощением различными биомолекулами, что позволяет излучению достигать глубоко расположенных тканей и органов. В этом диапазоне длин волн также сравнительно малое поглощение излучения водой, большинством белковых молекул и аминокислот, не участвующих непосредственно в фотохимических процессах лазерной биостимуляции (рис. 3) [18]

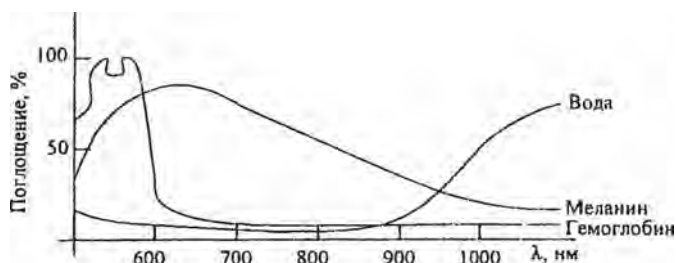


Рис. 3 Поглощение света различных длин волн в тканях

Проникновение лазерного излучения в глубину тканей ограничено вследствие не только поглощения, но и других процессов, в частности отражения излучения от поверхности ткани. Отражённое белой кожей человека и животных излучение лазеров, генерирующих в ближней ультрафиолетовой и видимой областях спектра (азотный, гелий-кадмиевый, аргоновый, гелий-неоновый, рубиновый), составляет 30–40 %; для инфракрасного излучения неодимового лазера эта величина несколько меньше (20–35 %), а в случае более далёкого инфракрасного излучения CO_2 -лазера она уменьшается до 5 %.

Сейчас разрабатывается множество лазерных установок для гипертермии опухолей. Используется как импульсное, так и непрерывное воздействие. По литературным данным, при воздействии на опухоль импульсным лазерным излучением может возникнуть взрывной эффект, который способствует внедрению злокачественных клеток в окружающие опухоль здоровые ткани. При применении лазеров непрерывного действия динамический эффект выражен незначительно, что указывает на целесообразность использования в онкологии лазеров, генерирующих энергию в непрерывном режиме.

Ряду больных показано лазерное эндоскопическое лечение. Современная фиброволоконная эндоскопия начала развиваться наряду с лазерами и также очень быстро нашла своё применение во многих областях медицины, особенно в онкологии. Было создано гибкое кварцевое волокно, по которому может проводиться лазерное излучение. Таким образом, началась новая эра современной медицины — лазерная эндоскопия, которая впоследствии стала применяться и в сочетании с гипертермией онкологических новообразований. При проведении локальной селективной лазерной гипертермии опухолей и воспалительных очагов и при инвазивных сканирующих воздействиях следует использовать моноволоконные кварцевые световоды диаметром 600 мкм. При инвазивном подведении лазерного излучения световоды вводят в ткань через пункционную иглу соответствующего диаметра.

При лазерном воздействии на патологические очаги световоды целесообразно снабжать дополнительно рассеивающими линзами для создания равномерной гипертермии в патологическом очаге [6, 14]. Для обеспечения многих задач лазерной гипертермии требуется довольно ограниченный набор типов диаграмм направленности излучения, которые должен обеспечить лазерный инструментарий (рис. 4) [18].

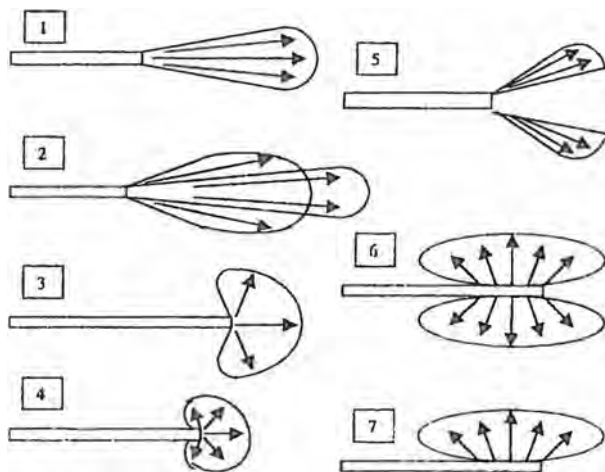


Рис. 4. Основные типы диаграмм направленности лазерного инструмента

Излучение, выходящее из волокна, расходится под углом 20–30°. Обработкой торца и боковой поверхности волокна излучение можно сфокусировать или дефокусировать (2), сделать полусферическим (3) или даже почти сферическим (4), распространяющимся в виде кольца (5), во все боковые стороны (6) или только в одну сторону (7). Многие из подобных диаграмм реализуются посредством специальных оптических насадок или насадок в сочетании с волокном.

Таким образом, для подведения лазерного излучения используются гибкие кварцевые моноволоконные световоды. Для поверхностного облучения применяется световод с торцевой микролинзой или шлифованным торцом. При внутриполостных облучениях используются световоды с цилиндрическими и сферическими диффузорами.

В 1984 году проводилась клиническая апробация первого отечественного неодимового АИГ лазера (длина волны – 1064 нм) для эндоскопической гипертермии. Использовались эндофиброскопы фирмы "Олимпас", *GIF-XQ 10*, *GIF-K* при опухолях пищевода и желудка, *TCF-23* при опухолях толстой кишки и *BF-IT* при опухолях гортани, трахеи и бронхов. Кварцевое волокно помещалось в тефлоновый катетер, который проводился через биопсионный канал эндоскопа. Диаметр канала составлял не менее 2,6 мм. Так как луч неодимового АИГ лазера не виден глазом, то параллельно через кварцевое волокно проводился направляющий луч гелий-неонового лазера, который имеет красный цвет и виден глазом.

Перед процедурой больным проводилась премедикация и местная анестезия. Ни в одном случае не возникла необходимость общего наркоза.

Кварцевое волокно подводилось к опухоли на расстояние 1–2 мм. Обычно пользовались импульсами 1–2 с. Вначале на воздействующем участке опухоли происходило высушивание её поверхности. При этом поверхность опухоли теряла блеск, тускнела. Далее происходил процесс денатурации белков и дегидратации тканей. При термическом воздействии лазерного излучения вода в клетках и межклеточном пространстве закипала и испарялась. На этом участке опухоль приобретала белесоватый цвет. Затем происходил процесс сгорания оставшихся элементов клеток и тканей. Это сопровождалось выделением дыма и образованием дефекта тканей, дно которого было покрыто струпом серо-чёрного цвета.

Лазерная эндоскопическая гипертермия в зависимости от размера опухоли проводилась в один или в несколько сеансов. Обычно на сле-

дующий день после первого сеанса на месте воздействия отмечался незначительный по глубине дефект тканей, дно которого было покрыто сгустком грязно-серого цвета и налётом фибрина. Края дефекта были ровными, лишь с незначительной воспалительной инфильтрацией

С появлением волоконных световодов возможности лазерной гипертермии расширились, некоторые методы лазерного воздействия, в частности на опухоли кожи, модернизированы.

В России в клинике НИИ онкологии и радиологии проводится лечение больных с опухолями кожи различного генезиса и локализации лазерным излучением. Используется лазер на алюмоиттриевом гранате с неидиом непрерывного действия с длиной волны 1,06 мкм и выходной мощностью до 110 Вт. Излучение вводится в волоконные световоды с диаметром от 150 до 350 мкм длиной 6–8 м. Расстояние от торца волокна до поверхности опухоли – 5–7 мм, расходимость выходного луча до 12°. Мощность лазерного излучения – 8–20 Вт. Лазер устанавливается в соседнем с процедурной помещении, волоконный световод, заключённый в полихлорвиниловую трубку, выведен в операционную. Удаление продуктов сгорания тканей производится отсосом.

Плотность мощности при воздействии на злокачественную опухоль составляет 10–13,3 Вт/см². Доза и время облучения зависят от размера опухоли.

Полупроводниковые лазеры лучше всего по своим характеристикам подходят для создания локальной гипертермии, а также имеют следующие преимущества:

- высокий коэффициент полезного действия и малые потери стыковки с волокном;
- малое энергопотребление и, следовательно, низкая стоимость эксплуатации;
- лёгкость управления лазерным лучом ;
- портативность устройства;
- миниатюрность лазерных излучателей, позволяющая размещать их в эндоскопических устройствах;
- принципиальная возможность оптимального подбора излучателей различных спектральных диапазонов (от видимого до ИК);
- сочетанное воздействие гипертермии, радиационного облучения и химиотерапии.

Недавно в России совместно со специалистами НИИ онкологии им Петрова и специальной лабораторией медицинской академии последип-

ломного образования был создан лазерный медицинский аппарат "АТКУС-15". Он применяется для гипертермии (в том числе интерстициальной) и малоинвазивной контактной коагуляции тканей.

Технические характеристики аппарата для лазерной гипертермии "АТКУС-15" приведены в табл. 7.

Таблица 7

Технические характеристики аппарата "АТКУС-15"

Рабочие параметры	Выходная мощность, Вт	Перестраиваемая, 0,5-15
	Характеристики излучателя	Полупроводниковые лазерные диоды
	Длина волны излучения, нм	810±3
	Режим работы	Импульсный или непрерывный
	Длительность импульсов, с	0,05-10
	Скважность	2-99
Общие параметры	Экспозиция, с	1-1800 с
	Вес, кг	Не более 15
	Габариты, мм	370x500x170
	Охлаждение	Внутреннее термоэлектрическое
	Диаметр транспортного волокна, мкм	600
	Диапазон рабочих температур, °С	10- 50
	Сеть, В/Гц	220/50

Области применения: общая и эндоскопическая хирургия; нейрохирургия; онкология; гинекология; урология; проктология; дерматология; косметология.

Основные преимущества:

- асептические процедуры с чистым операционным полем;
- высокая точность и контроль операции;
- значительное уменьшение кровотечения и боли;
- немедленная коагуляция, меньший послеоперационный отёк;
- сведение до минимума риска послеоперационных осложнений;
- мощность излучения обеспечивает быстроту выполнения гипертермии с небольшим полем некроза;
- излучение лазера 810 нм находится в "окне прозрачности" биотканей, что позволяет оказывать термическое воздействие на глубоко расположенные биообъекты;

-не требуется внешнее воздушное или водяное охлаждение аппарата;

-простота обслуживания и применения аппарата.

Сейчас клинические испытания проходит лазерный аппарат для фотодинамической и лазероиндуцированной термотерапии и гипертермии онкологических заболеваний.

Данный аппарат обеспечивает раздельную или одновременную генерацию лазерных излучений на длине волны 0,81–1,06 мкм мощностью 0,1–10 Вт с дискретностью 0,1 Вт или на длине волны 0,67 мкм мощностью 0,01–1 Вт с дискретностью 0,01 Вт. Транспорт энергии осуществляется по единому оптоволокну диаметром 600 мкм и длиной 3 м. Контур обратной связи по температуре нагрева ткани обеспечивает автоматическое поддержание заданной температуры с точностью измерения $\pm 0,2^\circ\text{C}$ в диапазоне температур 30–50°C. Встроенный микропроцессор обеспечивает программную реализацию режима гипертермии. Потребляемая мощность от сети ~220 В (50 Гц), не более 120 Вт.

Состав прибора: неконтактный датчик температуры; контактный инвазивный датчик температуры; измеритель мощности, измеритель плотности мощности; узел контроля температуры.

Предусмотрена стыковка с внешней ЭВМ.

Аппарат может быть использован в онкологии, общей хирургии, в эндохирургии и лапарохирургии, в дерматологии, стоматологии, терапии.

3. Гипертермия как компонент комплексного лечения

Если рассматривать методы лечения злокачественных новообразований, то можно заметить, что существенное значение имеет поиск средств и способов, усиливающих противоопухолевую активность лекарственных, лучевых и других воздействий.

В качестве модификаторов чувствительности опухолей к лекарственной и лучевой терапии применяются различные физико-химические воздействия, такие как электроноакцепторные соединения, перекиси, вещества, синхронизирующие клеточный цикл, искусственная гипергликемия, искусственная гипертермия и другие.

В последние годы во всем мире возрос интерес к использованию гипертермии как наиболее эффективного модификатора в системе комплексного лечения злокачественных новообразований.

Для большинства опухолей характерен пониженный (по сравнению с нормальными тканями) кровоток, в связи с этим при перегреве

опухоль наблюдается следующий феномен: из-за замедленного отвода тепла опухоль нагревается интенсивнее здоровых тканей. Радиосенсибилизирующий эффект гипертермии (повышение чувствительности опухоли к ионизирующему излучению) связан с тем, что при перегреве блокируются ферменты репарации (система репликаз) и поврежденные ионизирующим излучением макромолекулы (ДНК, РНК, белки) не могут быть восстановлены опухолевой клеткой. Понимание этого механизма дает в руки врача практический вывод: оптимальным является одновременное проведение гипертермии и лучевой терапии, но так как это технически трудно выполнимо, то первой должна быть, например, гипертермия и вслед за ней с минимальным временным интервалом следует проводить лучевую терапию, либо наоборот.

Показаниями к использованию общей гипертермии в рамках комплексного и многокомпонентного лечения являются: далеко зашедшие и генерализованные формы злокачественных опухолей, при которых традиционные методы лечения неэффективны; наличие факторов, ухудшающих прогноз заболевания; неоперабельные формы опухолей с целью перевода их в результате регрессии в резектабельное состояние; нерадикальные или условно радикальные хирургические вмешательства; новообразования, при которых в процессе предшествующего лечения развилась устойчивость к цитостатической терапии [16, 23].

Можно также выделить и противопоказания к комбинированному лечению с использованием локальной гипертермии: тяжёлое общее состояние больного, кахексия; анемия, лейкопения, тромбоцитопения; наличие сопутствующих заболеваний с явлениями декомпенсации сердечно-сосудистой системы и значительными нарушениями функций печени, почек, и других органов, активные формы туберкулёза, обильное кровотечение из опухоли [11].

Применение ряда химиотерапевтических препаратов в условиях гипертермии приводит к усилению противоопухолевого эффекта химиотерапии. Приведённые теоретические и экспериментальные данные подтверждают целесообразность сочетания химиотерапевтических средств и гипертермии при лечении опухолей. Это положение становится ещё более существенным, если учесть, что к химиотерапии особенно чувствительны быстро растущие опухоли, а к гипертермии – медленно пролиферирующие [2]. Взаимодействие гипертермии с химиотерапевтическими препаратами характеризуется двумя основными моментами: временным режимом применения гипертермии и химио-

терапии и изменением метаболизма препаратов. Среди химических соединений, противоопухолевый эффект которых изучен в условиях гипертермии, выделяют 4 группы веществ. К первой группе относятся препараты, для которых характерно линейное увеличение цитотоксичности с повышением температуры: алкилирующие препараты (тиофосфамид), бифункциональные алкилаты (нитрозомочевины), митоминин С, нис-платина. Ко второй группе относятся препараты, которые демонстрируют не линейное, а пороговое увеличение цитотоксичности с возрастанием температуры. В интервале температур 37–42°C (43°C) эти препараты обнаруживают лишь незначительное изменение цитотоксичности, но выше 42–43°C устанавливается четкий синергизм действия гипертермии и препаратов. К ним относятся адриамицин, блеомицин и актиномицин D. Третья группа включает препараты, которые не цитотоксичны при температуре 37°C, но становятся таковыми при высоких температурах: например, цистамин, амфотерицин В, лидокаин. В четвертой группе представлены химиотерапевтические препараты, которые не изменяют свою цитотоксичность при температурах 37–45°C. К ним относятся метотрексат, 5-фтор-урацил, винкристин.

Имеется значительное число работ, в которых показан синергизм действия гипертермии и ионизирующего излучения на рост опухолей. Полагают, что модифицирующее действие гипертермии на эффекты облучения состоит из следующих основных моментов:

- увеличение чувствительности к радиации;
- уменьшение способности клеток восстанавливать сублетальные и потенциально летальные повреждения;
- селективное влияние на клетки, находящиеся в радиорезистентной фазе митотического цикла (поздняя S-фаза) [8].

Радиосенсибилизирующий эффект гипертермии зависит от последовательности применения нагревания и облучения: наибольший эффект достигается при одновременном их применении. Если облучение предшествует гипертермии, восстановление радиационных повреждений будет иметь место при их взаимодействии с тепловыми повреждениями; когда нагревание применяется первым, восстановление тепловых повреждений осуществляется на фоне их взаимодействия с радиационными повреждениями [23–26].

Гипертермия селективно повреждает и радиосенсибилизирует клетки в S-фазе, которые относительно радиорезистентны, а также гипоксические клетки. Последние после нагрева приобретают радиочув-

ствительность. То есть целесообразно облучать опухоль после гипертермии (в условиях повышенной радиочувствительности). Но при этом наблюдается значительное поражение окружающих нормальных тканей [27].

4. Моделирование лазерной гипертермии бронхов

4.1. Физическая модель бронхов

Снаружи бронхи покрыты рыхлой соединительнотканной оболочкой – адвентицией, глубже располагается фиброзный слой, мышечная оболочка, подслизистый слой и слизистая оболочка (рис. 5)

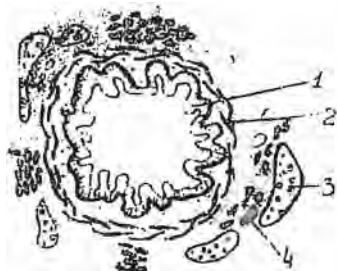


Рис. 5 Поперечный разрез бронха.
1 – слизистая оболочка, 2 – мышечная оболочка, 3 – хрящ, 4 – слизистые железы

Опухоль – клеточно-тканевое образование, возникающее в результате своеобразного патологического разрастания – опухолевого роста. Различные формы опухолей показаны на рис. 6 [5].

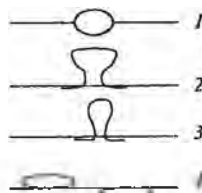


Рис. 6. Формы злокачественных опухолей:
1 – узловая форма, 2 – фунгозная форма, 3 – полип,
4 – капиллярные формы

Размеры зависят от характера опухоли и от давности опухолевого процесса. В опухолях различают паренхиму и строму.

Паренхима состоит из той ткани, которая приобрела возможность опухолевого роста, она состоит из опухолевых клеток.

Строма состоит из обычной волокнистой соединительной ткани с кровеносными сосудами. Её функция – снабжение кровью опухолевой ткани, а также удаление продуктов обмена веществ

При рассмотрении форм опухолевого роста обычно отмечают эндофитную и экзофитную формы роста. Эндофитный рост – это рост опухоли вглубь органа, экзофитный – в полость органа или на поверхность тела. При злокачественных опухолях прогноз при эндофитных формах хуже, чем при экзофитных.

Метастазирование – перенос опухолевого процесса из первичного очага в более или менее отдалённые области тела, где образуются новые, вторичные очаги – метастазы [5].

Различают доброкачественные и злокачественные опухоли бронхов.

Полип – доброкачественное образование слизистой оболочки бронхов, выступающее в его просвет. Также к доброкачественным опухолям относятся: аденома, папиллома, гамартохондрома. Также существует ряд опухолей, развивающихся из соединительной, жировой, мышечной и нервной тканей. Это фиброма, липома, миома, нейрофиброма.

Злокачественные опухоли представлены раком бронхов и саркомой.

Бронхогенный рак развивается из эпителия бронхов различного калибра. Среди морфологических форм его наиболее часто встречается плоскоклеточный неороговевающий и с ороговеанием, возникающий из метаплазированного эпителия; железистый (аденокарцинома) – из эпителия бронхиальных желез, иногда с гиперсекрецией слизи (слизистый рак); недифференцированный (мелкоклеточный, овсяноклеточный). К редким формам бронхогенного рака относятся солидный, скирр и базальноклеточный рак. Выделяют 2 клинико-анатомические формы бронхогенного рака: центральный и периферический [28–33].

В нашей модели мы рассмотрели аденокарциному бронхов – железистый рак. Физическая модель при лазерной гипертермии бронхов может быть представлена, как показано на рис. 7. Моделировалось распространение пучка гауссова профиля в среде, состоящей из 9 слоёв (биотканей). Эта задача решалась в рамках разработки чрезкожного лазерного облучения биотканей.

4.2. Математическая модель бронхов

Из литературы известна модель расчёта термического действия лазерного излучения на биообъект, где предложена следующая формула расчёта температуры в ткани [6, 35–37]

$$T = \frac{Wt}{d\rho C} \left(1 + \Phi \frac{\mu_a}{\sqrt{Rt}} \right)$$

где μ_a – коэффициент поглощения слоя ткани, d – толщина слоя, ρ – плотность слоя, Φ – статический интеграл Гаусса, C – теплоемкость, R – газовая постоянная, W – энергия поглощенного излучения

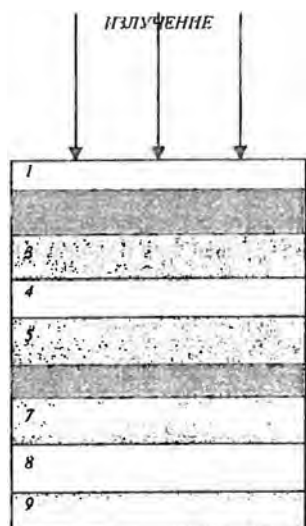


Рис. 5. Физическая модель при лазерной гипертермии бронхов:
 1 – эндобронх, 2 – верхняя дерма, 3 – кровь,
 4 – нижняя дерма, 5 – подкожная жировая клетчатка, 6 – опухоль, 7 – хрящ, 8 – бронхиальная ткань, 9 – эпителий

Рассматривая процессы теплопередачи в ткани, температуру, до которой нагреется j -й слой ткани, можно записать в виде:

$$T_j = \frac{W_j t}{d_j \rho_j C_j} \left(1 + \Phi \frac{\mu_a}{\sqrt{Rt}} \right) + (T_{j-1} - T_1) \frac{d_{j-1} \rho_{j-1} C_{j-1}}{d_j \rho_j C_j} + T_1$$

где T_1 – температура тела.

Значение функции $\Phi_j(r)$ в каждом элементе сетки найдётся по формуле:

$$\Phi_0(r) = E_0 \exp(-2(r/R_0)^2),$$

где $E_0 = 2P/R_0^2\pi$, P - мощность, R_0 - радиус пучка.

В качестве фазовой функции рассеяния для всех слоёв можно использовать функцию Хени-Гринштейна:

$$n(\theta, r) = \frac{(1-g^2)}{2(1+g^2-2g\cos\theta)^{3/2}}$$

Таким образом, можно предложить следующую формулу для расчёта температуры нагрева лазерным излучением слоя ткани:

$$T_i = \int_0^{\infty} \Phi_0(r) dr \left(\frac{t}{d_i \rho_i c_i} \right) \left[1 + \frac{h_{w,i}}{\sqrt{\rho_i c_i}} + (T_{i-1} - T_i) \frac{d_{i-1} \rho_{i-1} c_{i-1}}{d_i \rho_i c_i} + T_i \right] \quad (*)$$

4.3. Результаты моделирования

Таким образом, по формуле (*) можно рассчитать значения температуры во всех девяти слоях биоткани после лазерного воздействия - эпидермисе, верхней дерме, крови, нижней дерме, подкожной жировой клетчатке, опухоли, хряще, бронхиальной ткани и в эпителиальной ткани. Оптические и теплофизические параметры, используемые при расчётах, приведены в табл. 8 [34-37]. Была смоделирована опухоль железистого эпителия бронхов узловой формы с экзофитным характером роста и объёмом 0,5 см³. Программное обеспечение разрабатывалось на языке Турбо-Паскаль 7.0.

Таблица 8

Оптические и теплофизические параметры биотканей

Вид ткани	Плотность слоя, ρ (г/см ³)	Теплоёмкость, C (Дж/г*К)	Кэф-т поглощения, μ_a (см ⁻¹)	Толщина d (мм)	Средний косинус угла рассеяния, g
Эпидермис	1,6	3,7	1,5	0,0065	0,79
Верхняя дерма	1,0	3,2	2,7	0,565	0,82
Кровь	1,0	3,6	25	0,64	0,98
Нижняя дерма	1,0	3,2	2,7	0,565	0,82
Подкожная жировая клетчатка	1,5	3,5	0,2	0,032	0,8
Опухоль	0,13	4,2	1,2	0,5	0,95
Хрящ	1,9	1,2	1,8	0,456	0,94
Бронхиал. ткань	0,17	3,6	8,1	1,3	0,75
Эпителий	1,1	1,2	1,1	0,0565	0,95

При модельном эксперименте были исследованы режимы, использующие следующие параметры лазера: воздействие импульсное, мощность излучения $P = 1$ Вт, радиус пучка $R_0 = 0,25$ см, интенсивность излучения $I = 5-35$ Вт/см², длительность импульса $t_{\text{и}} = 0,002-0,01$ с, частота импульсов $10-25$ Гц. Время экспозиции $T_3 = 15-45$ мин.

С учётом необратимых деструктивных изменений в опухолевой ткани и необходимостью минимального нагрева близлежащих здоровых слоёв, рассчитано распределение температуры и предложен оптимальный режим лазерной гипертермии. Так, например, температура 43°C достигается при интенсивности излучения $I = 25$ Вт/см², длительности импульсов $t_{\text{и}} = 0,06$ с, частоте импульсов $\nu = 16$ Гц, время экспозиции при достижении данной температуры составляет $T_3 = 45$ мин.

Заключение

При локальной гипертермии необходимые управляемые режимы в опухолях могут быть достигнуты различными способами. Но основные требования, предъявляемые к этим способам, одинаковы. Это хорошая управляемость температурными режимами, достаточно высокая безопасность для организма, максимальная простота проведения процедуры и обеспечение возможности комбинации гипертермии с облучением и введением химиотерапевтических средств. Лазерный метод создания гипертермии при использовании полупроводниковых лазеров наиболее полно удовлетворяет этим требованиям и имеет следующие преимущества:

- высокая внутренняя квантовая эффективность лазера и малые потери стыковки с волокном и, следовательно, низкая стоимость эксплуатации;

- портативность устройства (включая блок питания и управления), открывающая возможность проведения операций практически в любых условиях;

- миниатюрность лазерных диодов, позволяющая проводить диагностику и лечение внутренних органов без их вскрытия;

- прямая токовая модуляция, а следовательно, надежное и простое микропроцессорное управление, открывающее перспективу "роботизации" диагностики и хирургии;

- принципиальная возможность изготовления лазерных диодов, покрывающих все необходимые для медицины спектральные диапазоны – от видимого до дальнего инфракрасного.

Лазерная гипертермия имеет широкий спектр показаний и ее можно эффективно применять с традиционными способами лечения онкологических новообразований.

Рассмотрена модель гипертермии опухоли железистого эпителия бронхов, и определены оптимальные режимы достижения нужного температурного режима в опухоли.

Литература

1. Физиологические и клинические проблемы адаптации к гипоксии, гиподинамии и гипертермии / А.В. Коробков и др. // М.: 1981. 165 с.
2. Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей / Н.Н. Александров, Н.Е. Савченко, С.З. Фрадкин, Э.А. Жаврид // М.: Медицина. 1980. 256 с.
3. Приходько Е.М. Радиосенсибилизирующее действие гипертермии. М.: 1982. 50 с.
4. Паталогоанатомическая диагностика опухолей человека: р-во для врачей / под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. М.: Медицина. 1993. 244 с.
5. Фрадкин С.З., Жаврид Э.А., Журинкин П.В. Гипертермия в лечении злокачественных опухолей. Мн. 1984. 286 с.
6. Гусев А.Н., Сизал В.Л., Осинский С.П. Теплофизические модели гипертермических опухолей. Киев: Наукова думка. 1989. 173 с.
7. Шульман Э.П., Маркова Л.В., Хусид Б.М. Биотепловая задача гипертермии. Мн.: ИТМО им. А.В. Лыкова. 1991. 14 с.
8. Жаврид Э.А., Осинский С.П., Фрадкин С.З. Гипертермия и гипергликемия в онкологии. Киев: Наукова думка. 1981. 254 с.
9. Жаков Н.Г. Применение гипертермии и гипергликемии в лечении злокачественных новообразований. Мн.: НИИ Онх. и рад. медиц. 1983. 218 с.
10. Плетнева С.Д. Лазеры в клинической медицине. М.: Медицина. 1996. 428 с.
11. Комбинированное лечение больных меланомой кожи T4S0M0 с использованием локальной электромагнитной гипертермии: Метод. рекомендации / С.З. Фрадкин и др. Мн.: 1992. 12 с.
12. Stauffer P.R., Cetas T.C., Jones R.C. System for producing localized hyperthermia in tumors through magnetic induction heating of ferromagnetic implants // Nat. Cancer Inst. Monograph. 1982. P. 483-487.
13. Лариошин А.И., Паларионов В.Е. Низкоинтенсивные лазеры в медико-биологической практике. Казань: Изд-во "АБАК". 1997. 256 с.
14. Венков А.А. Лазерная гипертермия в лечении хирургических заболеваний. С-Пб.: 2001. 36 с.
15. Прошин В.И. Лазерный метод лечения новообразований кожи. М.: Медицина. 1982. 23 с.
16. Пустовая Н.В. Комплексное лечение местно-распространенного рака органов полости рта и ротоглотки с использованием локальной СВЧ-гипертермии в условиях янгибирования кровотока. Ростов-на-Дону 1999. 28 с.
17. Тучин В.В. Основы взаимодействия высокоинтенсивного лазерного излучения с биотканями: дозиметрический и диагностический аспекты // Изв. РАН. Сер. Физ. 1995. Т. 59, № 6. С. 130-132.
18. Терапевтические применения полупроводниковых лазеров / А.М. Лисенкова, И.С. Малак, Н.М. Ксенофонтова, С.И. Чубаров // Полупроводниковые лазеры: Сб. науч. тр. Вып. 1. Мн.: БГУ. 1997. С. 162-205.
19. Гипертермия в онкологии / Всесоюзный симпозиум с международным участием. Мн.: 1990. 142 с.
20. Козлов Н.Б. Гипертермия: биохимические основы патогенеза, профилактики, лечения. Воронеж: Изд-во Воронежского университета. 1990. 46 с.
21. Воронков П.Ф., Тулинин В.А. Лазеры в медико-биологической практике. Рязань. 1980. 62 с.
22. Васильев В.Н. Оптические и лазерные технологии. С-Пб. Гос Инст-т точной механики оптики. 2001. 251 с.
23. Медико-техническое обеспечение общей гипертермии в комплексном лечении злокачественных новообразований / С.З. Фрадкин и др. Мн.: 2001. 123 с.
24. Ваккер А.В. Лечение распространенных форм рака гортани с применением модифицирующих факторов. Мн.: 1994. 34 с.

25. *Дмитренко Ю.О.* Пространственно-временная оптимизация лучевой терапии местнораспространенного рака гортани с использованием локальной СВЧ гипертермии: Омск 1994. 89 с.
26. *Календа Г.С.* Ранние реакции клеток на конизирующее излучение и их роль в защите и сенсбилизации. Мн: 1982. 46 с.
27. *Ovinggaard I.* Simultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding normal tissue in vivo // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. And Phys.* 1980. P. 1507-1511.
28. ВМЭ / Под ред. В.В. Петровского. М.: Советская энциклопедия. 1976. 510 с.
29. *Козлова А.Н.* Морфофункциональная характеристика эпителия бронхов в онтогенезе человека и в экспериментальных условиях. Оренбург: 1997. 28 с.
30. *Трусов О.А., Черняев А.Л., Лысова Н.П.* Аденокарциномный рак трахеи // *Пульмонология*, 1997. № 3. С. 92-93.
31. Структурная организация легочной долики человека / Г.С. Шюшкин, В.В. Гончаров, Р.И. Валицкая и др. // *Морфология* 1999. № 4. С. 45-48.
32. *Акматаев Т.А.* Автономия и микротопография желез трахеи и главных бронхов человека в постнатальном онтогенезе. М., 1989. 32 с.
33. *Козлов А.Е., Коцуг С.Д., Мельников Р.А.* Современные классификации опухолей. Книжкина Штимица 1990. 166 с.
34. Optical properties of normal and carcinomatous bronchial tissue / J. Qu, G. MacAulay, S. Lam, V. Palcis // *Appl Opt.* 1994. Vol. 33, № 31. P. 7397-7405.
35. Моделирование тепловых процессов при взаимодействии некоагулирующего лазерного излучения с многослойной биотканью / Ю.Н. Шербаков, А.Н. Якунин, И.В. Ярославский, В.В. Тучин // *Опт. и спектроскопия*. 1994. Т. 76, № 5. С. 845-850.
36. *Ярославский И.В., Тучин В.В.* Распространение света в многослойных средах. Моделирование методом Монте-Карло // *Опт. и спектроскопия*. 1992. Т. 72, № 4. С. 934-939.
37. *Ермаков С.М., Мухомов Г.А.* Курс статистического моделирования. М. Наука. 1976. 320 с.