

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Разрешено Минздравом Республики  
Беларусь для практического использования

Первый заместитель министра здраво-  
охранения, председатель комиссии по  
способам профилактики, диагностики,  
лечения и организационным формам  
работы МЗ РБ

23.06.98 г. В.М. Ореховский



Регистрационный № 23–9802

## МЕТОД СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ, ОПТИМИЗИРУЮЩИЙ ПРОВЕДЕНИЕ СЕАНСОВ ОБЩЕЙ ГИПЕРТЕРМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

(инструкция по применению)

**Учреждение-разработчик:** НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

**Авторы:** д-р мед. наук В.И. Прохорова, д-р мед. наук

А.А. Машевский, д-р мед. наук, проф. Э.А. Жаврид, д-р мед. наук, проф. С.З. Фрадкин, д-р биол. наук

А.А. Милютин, канд. биол. наук С.В. Лаппо, канд. биол. наук Т.П. Цырусь,

канд. техн. наук В.А. Муравский

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Использование стресс-лимитирующей терапии направлено на повышение эффективности программ лечения больных распространенными формами злокачественного процесса, компонентами которых являются общая гипертермия и искусственная гипергликемия.

### ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ЛАБОРАТОРНОГО ОБОРУДОВАНИЯ И РЕАГЕНТОВ

ЭПР-радиоспектрометр, анализатор для определения в крови двойных связей липидов, центрифуга клиническая, тест-системы для определения инсулина, С-пептиды, циклические нуклеотиды, 16-доксилстеариновая кислота, четыреххлористый углерод, хлороформ, метанол, стильбен.

### ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛАГАЕМОГО МЕТОДА

Методика проведения сеансов общей гипертермии (общая водоструйная гипертермия) осуществляется в условиях комбинированной общей анестезии оксибутиратом натрия (160 мг/кг) в сочетании с нейролептаналгезией (дроперидол 0,03 мг/кг/ч, фентанил 0,0015 мг/кг/ч) на фоне ингаляции закисно-кислородной смеси (ЗКС) и искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Температурно-экспозиционный режим гипертермии — 40–42°C в течение 4–5 часов (в среднем  $275 \pm 30$  мин) — осуществляется с помощью специальных установок, работающих на принципе водоструйного орошения тела. Краниocereбральное охлаждение поддерживает температурный градиент между прямой кишкой и кожей наружного слухового прохода около барабанной перепонки в пределах 1,2–1,7°C.

Сеансы системной высокочастотной (13,56 МГц) электромагнитной гипертермии проводятся под эндотрахеальным наркозом с ИВЛ на фоне ЗКС на установках «Эмона» или «Яхта-5» в сочетании с искусственной управляемой гипергликемией (уровень гликемии 22–33 ммоль/л). Гипертермический режим поддерживается в течение 3–5 часов при ректальной температуре 41–42,5°C и температуре головного мозга не выше 39,5°C с помощью искусственного воздушного охлаждения головы (аппарат «Холод-2М»).

Во время и после общей гипертермии (ОГТ) проводится инфузия плазмозаменителей и растворов электролитов для поддержания гемодинамики и профилактики гипогидратации, гипокалиемии, гипофосфатемии, гипомagneмии, коррекции кислотно-основного равновесия и объема циркулирующей крови.

Для усиления противоопухолевого эффекта термохимиотерапию сочетают с искусственной гипергликемией, которую создают путем инфузии 40%-го раствора глюкозы в верхнюю полую вену через катетер, введенный в нее в результате пункции подключичной вены. Для создания гипергликемии до уровня 22–33 ммоль/л глюкоза вводится из расчета 1,3 г сухого вещества на 1 кг массы больного в течение 30 мин. Достигнутый уровень гликемии поддерживается введением глюкозы через получасовые интервалы в дозе, равной в среднем 0,66 г/кг (1,2–1,3 г/кг/ч).

В ходе сеансов ОГТ и искусственной гипергликемии внутривенно вводятся химиопрепараты в дозах, составляющих 50% от общепринятых. При меланоме применяются тиофосфамид, циклофосфан, сарколизин, CCNU; при раке почки — адриамицин.

В период проведения сеансов ОГТ по традиционной схеме у больных распространенными формами меланомы и рака почки формируются новые эндокринно-обменные взаимоотношения. Их формирование в процессе ОГТ создает ситуацию, при которой функциональная активность инсулина недостаточна несмотря на резкое усиление его выброса в кровь. Высокие концентрации гормонов гипофизарно-надпочечниковой зоны подавляют утилизацию глюкозы клетками организма. Возросшие при ОГТ потребности энергообеспечения реализуются за счет липидных и белковых субстратов, утилизация которых приводит к интенсификации процессов свободнорадикального окисления, накоплению эндотоксинов в жизненно важных органах.

Наблюдаемые гормонально-метаболические сдвиги почти у 50% больных сопровождаются развитием тех или иных реакций в сердечно-сосудистой деятельности: диффузных ишемических изменений миокарда, нарушения внутрижелудочковой проводимости и сердечного ритма, гипоксии миокарда.

В этих условиях целесообразна коррекция патобиохимического фона ОГТ, включающая профилактику гиперфункции эндокринных органов и нарушения взаимодействия гормонов. Патогенетически обоснованными являются мероприятия, направленные на интенсификацию метаболизма углеводов, блокирование инициации перекисного окисления липидов и профилактику гиперкоагуляционного синдрома как основных проявлений гипертермического стресса.

Нами предложена инфузионная стресс-лимитирующая программа. *Одним из компонентов* этой программы является инсулин, применяемый по разработанной нами схеме и дозировке (Прохорова В.И., Жаврид Э.А., Фрадкин С.З. и соавт., 1990–1991). Введение инсулина осуществляется каждые 0,5 ч в разовой дозе 20–160 ЕД; первая доза 40 ЕД вводится одновременно с началом инфузии глюкозы, последняя — за 1,5–2,5 ч до окончания гипертермии, суммарно за сеанс —  $395 \pm 12$  ЕД. Уровень глюкозы в крови контролируется непосредственно перед каждой инъекцией инсулина, изменением дозы которого обеспечивается состояние легкой гипергликемии (6–12 ммоль/ч). Важная роль инсулина в механизмах адаптации при действии различного рода стрессоров объясняется следующими моментами. Именно инсулин включает экзогенную и эндогенную глюкозу в энергетический цикл, способствует ее утилизации тканями и нормализации внутриклеточного обмена, стимулирует процессы фосфорилирования, повышает проницаемость клеточных мембран для глюкозы и тем самым улучшает тканевое дыхание. С целью блокирования инициации свободнорадикальных процессов в качестве *второго компонента* программы используется разработанный в нашем институте (Морозкина Т.С., 1989; Суколинский В.Н., 1990) антиоксидантный комплекс, включающий витамин С в дозе 2,0 г, витамин Е — 300 мг и витамин А — 100 тыс. ЕД, который вводится внутримышечно на 1-м часу сеанса ОГТ или за сутки до начала процедуры per os. Третьим компонентом программы является профилактика тромбоэмболических осложнений, обусловленных повышением коагуляционного потенциала крови при ОГТ и искусственной гипергликемии, по предложенному нами способу (Авторское свидетельство СССР № 1528497 от 15 августа

1989 г.). До начала сеанса ОГТ осуществляется внутривенное болюсное введение 5000 ЕД гепарина и 10 мг курантила, а затем на протяжении сеанса — внутривенное введение с постоянной скоростью еще 5000 ЕД гепарина, 10–15 мг курантила и 30–40 мг никотиновой кислоты. Во 2-й и 4-й дни — подкожно 5000 ЕД гепарина 2 раза в сутки, внутрь курантил по 75 мг и никотиновую кислоту по 50 мг 3 раза в день.

При проведении ОГТ на фоне стресс-лимитирующей программы снижается стрессогенность гипертермических сеансов и существенно улучшается состояние гомеостаза. В частности, получены данные о

- менее выраженном возбуждении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой зоны,
- предохранении от истощения глюкокортикоидной функции надпочечников,
- сохранении функциональной способности поджелудочной железы.
- повышении ассимиляции глюкозы,
- отсутствии истощения липидных субстратов,
- ослаблении процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ),
- снижении белкового катаболизма,
- положительной динамике конформационно-функционального состояния альбумина,
- снижении коагуляционного потенциала крови.

Для успешной реализации нового метода ОГТ на фоне такой стресс-лимитирующей программы выработаны *индивидуальные показания* к его применению. В зависимости от развития или отсутствия кардиоваскулярной патологии, связанной с температурным стрессом при ОГТ, имеются достоверные различия в степени выраженности изменений гормонально-метаболических параметров биологических жидкостей организма. Однако использование отдельных биохимических показателей с целью возможного прогнозирования этих осложнений еще на доклиническом этапе или в самые ранние сроки невозможно из-за вариабельности в широком диапазоне всех изучаемых характеристик. Исследование же всего спектра, включающего более 40 показателей, в динамике ОГТ у каждого больного нерентабельно и нагрузочно. Поэтому важно отобрать наиболее информативные и в то же время экспрессные группы тестов, интегрально отражающие всю сумму метаболических сдвигов в организме больного в период проведения лечения с использованием ОГТ.

Дискриминантный анализ, проводимый с использованием пакета прикладных программ «Ростан», разработанных на кафедре математического моделирования БГУ, позволяет выделить следующие информативные признаки, *параметр  $\alpha$  ЭПР-спектра спин-меченой сыворотки крови, двойные связи (ДС) суммарной ненасыщенности липидов, соотношение  $\zeta$ АМФ/ $\zeta$ ГМФ, молярный индекс C-пептид/ИРИ.*

Наиболее высокой диагностической чувствительностью к развитию сердечно-сосудистой патологии обладают такие комплексы тестов, как:

1.  $\alpha$ , ДС, C-пептид/ИРИ.  $\zeta$ АМФ/ $\zeta$ ГМФ;
2.  $\alpha$ , ДС,  $\zeta$ АМФ/ $\zeta$ ГМФ;
3.  $\alpha$ , C-пептид/ИРИ.

**Многофакторный анализ исходных  
физико-химических параметров биологических жидкостей  
онкологических больных**

Группы тестов	Решающие правила
$\alpha$ , ДС, цАМФ/цГМФ, С-пептид/ИРИ	$Z_1 = 0,5397X_{\alpha} - 0,0215X_{ДС} + 0,8142X_{\text{цАМФ/цГМФ}} - 0,0084X_{\text{С-пептид/ИРИ}} > 1,95$
$\alpha$ , ДС, цАМФ/цГМФ	$Z_2 = 0,5433X_{\alpha} - 0,0217X_{ДС} + 0,8147X_{\text{цАМФ/цГМФ}} > 2,05$
$\alpha$ , С-пептид/ИРИ	$Z_3 = 0,6354X_{\alpha} - 0,6967X_{\text{С-пептид/ИРИ}} > -3,28$

Примечание.

$Z_1, Z_2, Z_3$  — дискриминантная функция,

$X$  — величина физико-химического параметра, включенного в группу тестов.

Решающие правила ( $Z_1, Z_2, Z_3$ ) позволяют прогнозировать побочные эффекты ОГТ. Согласно дискриминантной функции, обследуемый онкологический больной, направляемый на комбинированное лечение с использованием ОГТ, относится к *прогностически неблагоприятному классу*, если  $Z_1 > 1,95$ , или  $Z_2 > 2,05$ , или  $Z_3 > -3,28$ . Точность переклассификации исходной выборки, свидетельствующая о качестве построенных решающих правил, составила 78,5% для  $Z_3$ , 80,2% для  $Z_2$ ; и 84,5% для  $Z_1$ .

Использование построенных решающих правил позволяет объективно определять группу больных с высоким риском осложнений ОГТ, у которых применение стресс-лимитирующей программы должно осуществляться в первую очередь. Целенаправленное применение по индивидуальным показателям профилактических мероприятий у онкологических больных при ОГТ обеспечивает повышенные требования энергообеспечения за счет создания условий для ассимиляции глюкозы, снижения напряжения инсулярного аппарата поджелудочной железы. блокирования процессов ПОЛ и снижения коагуляционного потенциала крови. Такая оптимизация метаболических процессов в конечном итоге способствует избирательной защите биологических мембран организма от свободнорадикального разрушения и снижает вероятность развития мембранных осложнений в жизненно важных органах у онкологических больных при ОГТ.

### ВОЗМОЖНЫЕ ОШИБКИ

Ошибочные результаты при исследовании физико-биохимических параметров крови могут быть из-за использования реагентов с истекшим сроком годности, их неточного пипетирования, неправильного хранения исследуемых образцов.

**Противопоказания к применению:** не выявлены.