

Ю.Б. Новожилов

ОЦЕНКА ГОМЕОСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА И ЕГО СИСТЕМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Аннотация

В процессе химиолучевой терапии, при анализе гомеостатической активности организма и его систем по совокупности показателей периферической крови (комплекс «АКС-ЭНОФИТ»), проявляются изменения динамических кривых состояния организма от дозы облучения. В отличие от лучевого лечения выявляется зигзагообразное поведение кривых в тем большей степени, чем ниже доза облучения. Фактически такое поведение можно определить как выраженность явлений гомеостаза. Это свидетельствует о возможности контроля и регулирования гомеостатической активности организма и его систем.

Организм человека, как и любой биологический объект, можно определить как физико-химическую систему, непрерывно обновляющую свой состав, но при этом сохраняющую структуру и существующую в окружающей среде в состоянии условного динамического равновесия. Именно эта способность живых систем сохранять условно равновесное состояние и обуславливает их выживание. Для обеспечения такого псевдостационарного состояния у всех организмов, от морфологически самых простых до наиболее сложных, выработались разнообразные анатомические, физиологические и поведенческие приспособления, служащие одной цели – сохранению постоянства внутренней среды.

Кроме того, организм является суммой составляющих его клеток и его функционирование как единого целого зависит от функционирования образующих его подсистем. Любая самоорганизующаяся система стремится к поддержанию постоянства своей структуры и неизменности характеристических параметров. Это явление называется гомеостазом. Американский физиолог Уолтер Бредфорд Кеннон (Walter B. Cannon) еще в 1932 году в своей книге «Мудрость тела» («The Wisdom of the Body») предложил этот термин как название для «...координированных физиологических процессов, которые поддерживают большинство устойчивых состояний организма». В дальнейшем данный термин распространился на способ-

ность любой открытой системы динамически сохранять постоянство своего внутреннего состояния. Гомеостаз (греч. *homoiós* – подобный, тот же самый; *stasis* – состояние, подвижность) – относительное динамическое постоянство внутренней среды (крови, лимфы, тканевой жидкости) и устойчивость основных физиологических функций (кровообращения, дыхания, терморегулирования, обмена веществ и т. д.) организма. Регуляторные механизмы, поддерживающие физиологическое состояние или свойства клеток, органов и систем организма на оптимальном уровне, называются гомеостатическими.

При лечении онкологических заболеваний методами лучевой терапии обнаружить явления гомеостаза не удастся, т. к. высокие дозы облучения сопровождаются гибелью значительной части облученных клеток. Это явление называется превышением верхнего порога гемодинамического равновесия (гибель более 50 % облученных клеток).

Иная картина наблюдается при комплексном химиолучевом лечении онкологических заболеваний, когда в качестве химиотерапии (ХТ) проводят неоадьювантное воздействие. Например, использование перед хирургическим воздействием в процессе лечения рака шейки матки трех этапов неоадьювантной химиотерапии, по одному дню каждый, увеличивает возможность последующего хирургического удаления опухоли (табл. 1).

Таблица 1

Результаты неоадьювантной химиотерапии рака шейки матки

Авторы, год	Стадия	Кол. больных	Схема полихимиотерапии (ПХТ) (число курсов)	Уровень клинич. ответа <i>n</i> , %	Резектабельность	Гистологическ. полный ответ <i>n</i> , %	Метастазы в лимфоузлы
Lopez-Graniel	IB2 – IIIB	41	Цисплатин + Гемцитабин (3)	Полный 7.5 Частичный 87.5	23(56.1)	6(26.1)	–
Duenas-Gonzalez A.	IB2 – III	43	Паклитаксел + Карбоплатин (3)	Полный 4(9.3) Частичный 37(86.0)	41(95.3)	7(17.1)	8(19.5)
Zanetta G.	IB2 – IV	38	Паклитаксел + Цисплатин + Инфосфамид + Mesna (3)	Полный 11 Частичный 21(55.3)	34(89.5)	6(17.6)	–

Также снижается риск интраоперационной диссеминации опухолевых клеток, что в итоге улучшает безрецидивную выживаемость [1]. Доказано влияние ХТ как на первичный опухолевый очаг, так и на метастазы и опухолевые эмболы [2]-[4].

В рандомизированных исследованиях была доказана эффективность химиолучевого лечения по сравнению со стандартной лучевой терапией. В настоящее время проводятся рандомизированные исследования по сравнению НХТ с последующей операцией и химиолучевой терапией [5]. Banedetti-Rapicci P. и соавт. [6] показали, что ответ на неoadьювантную терапию может служить дополнительным прогностическим фактором выживаемости, так же как клиническая стадия, размер опухоли и гистологическая структура опухоли.

Было доказано [7], что первичный объем шейки матки имеет важное значение как фактор, прогнозирующий эффективность неoadьювантной химиотерапии. У пациентов с начальным объемом опухоли менее 80 см³ лучше результаты лечения и пятилетняя выживаемость по сравнению с пациентами, у которых первичный объем опухоли превышал 80 см³. Sardi J. и соавт. [8] получили достоверно высокие результаты лечения в группе пациентов с ПВ стадией рака шейки матки с использованием НХТ (винкристин + блеомицин + цисплатин) по сравнению с группой, в которой на предоперационном этапе использовалась сочетанная лучевая терапия (СЛТ).

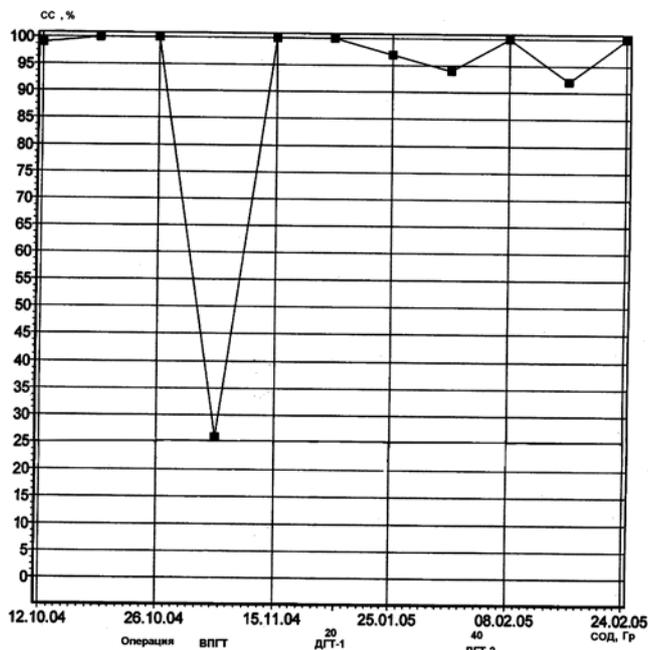


Рис. 1. Динамическая кривая зависимости состояния организма или его отдельных систем в условных процентах от дозы дистанционного облучения при раке шейки матки T2bN1M2a: диапазон 0...20 % – пациент фактически здоров; диапазон 21...40 % – слабое, начальное отклонение здоровья; 41...70 % – выраженное отклонение, наличие заболевания; 71...100 % – тяжелое отклонение

Следствием использования неoadьювантной химиотерапии является восстановление гомеостатической активности организма. В качестве примеров на рис. 1 и 2 приведены изменения состояния организма и его систем при лучевой терапии (рис. 1) и при комбинации лучевой терапии и неoadьювантной химиотерапии (рис. 2). Очевидно, что в первом случае при очаговой дозе 25...30 Гр начинается резкое ухудшение состояния организма. Во втором случае проведение неoadьювантной химиотерапии приводит к восстановлению гомеостатической активности как организма в целом (рис. 2а), так и его отдельных систем (рис. 2б, в). Проведение дистанционного облучения сопровождается ухудшением состояния организма (ОС = 95...100 %). Использование неoadьювантной химиотерапии приводит к улучшению состояния организма.

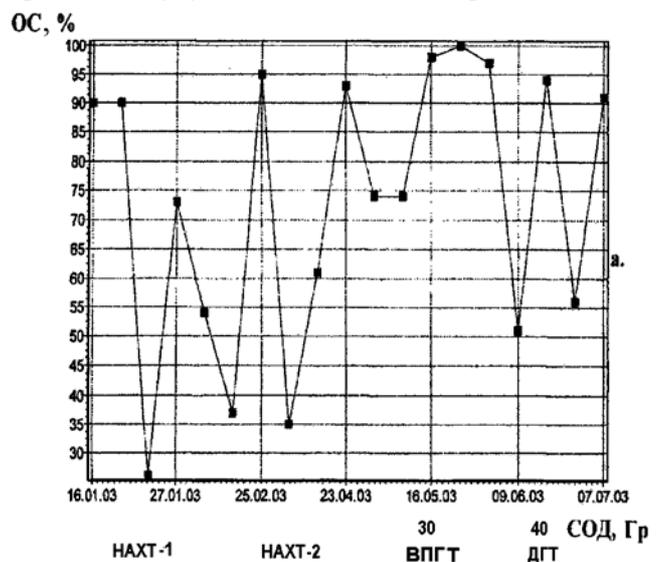


Рис. 2а. Динамическая кривая общего состояния организма больной С. в зависимости от применения к ней неoadьювантной терапии, внутриволостной и дистанционной гамма-терапии

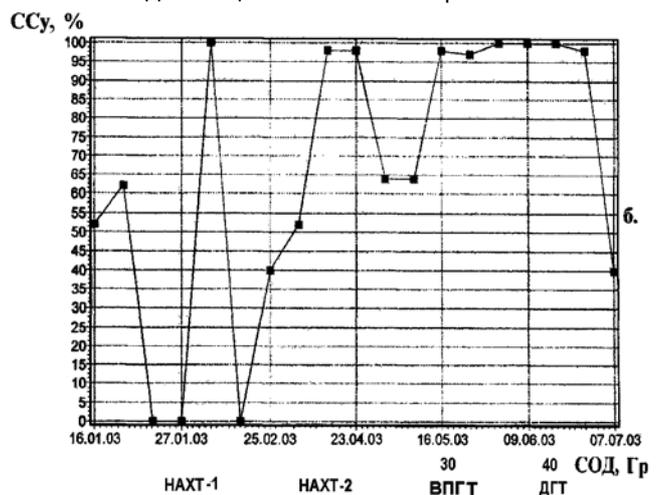


Рис. 2б. Динамическая кривая состояния урологической системы больной С. в зависимости от применения к ней неoadьювантной терапии, внутриволостной и дистанционной гамма-терапии

СС_{ЖКТ}, %

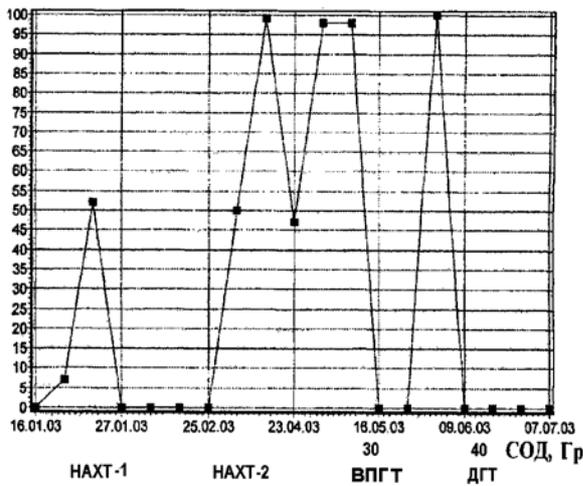


Рис. 2в. Динамическая кривая состояния желудочно-кишечного тракта (прямой кишки) больной С. в зависимости от применения к ней неoadьювантной терапии, внутриволостной и дистанционной гамма-терапии

Контроль динамического изменения состояния организма и его систем проводился с помощью комплекса «АКС-ЭНОФИТ» по аналитическому наблюдению за изменениями множества показателей периферической крови [9], [10].

Следует заметить, что возможность наблюдения за состоянием организма и его систем в процессе лечения впервые в мировой практике появилась после разработки и применения программно-аппаратного комплекса «АКС-ЭНОФИТ». Стало возможно реализовать количественную оценку изменения состояния больного. Автоматически в цифровом виде врач может видеть значения текущего состояния: 0...20 % – пациент практически здоров; 21...40 % – слабое отклонение состояния здоровья; 41...70 % – сильное клиническое отклонение состояния здоровья; 71...100 % – терминально высокое отклонение состояния здоровья. При динамическом контроле результатов лечения автоматически строится гистограмма $OC = f(t, D)$ или $CC_n = f(t, D)$, где OC – общее состояние организма; CC_n – состояние одной из одиннадцати контролируемых подсистем.

На рис. 2 видно, что характеристика состояния организма имеет зубчатобразный характер, что вероятнее всего определяется гомеостатической активностью организма. Такое динамическое поведение характеристики гомеостатической активности (ГА) позволяет количественно определять состояние организма в целом или его отдельных подсистем в процессе лечения.

Введем несколько цифровых характеристик гомеостатической активности:

- начальная величина – GA_H , %;
- конечная величина – GA_K , %;
- средняя величина – GA_{CP} , %;
- максимальная величина – $GA_{MAKС}$, %;
- минимальная величина – $GA_{МИН}$, %;

- отношение экстремальных величин – $G = GA_{MAKС} / GA_{МИН}$.

Для каждого пациента по динамическим кривым изменения состояния организма и его систем будем рассматривать таблицы, содержащие вышеупомянутые величины. Практически это означает количественное определение изменения состояния организма и его систем в процессе лечения.

Приведем несколько примеров оценки гомеостатической активности организма и его систем в процессе лучевой терапии рака шейки матки I-III стадий.

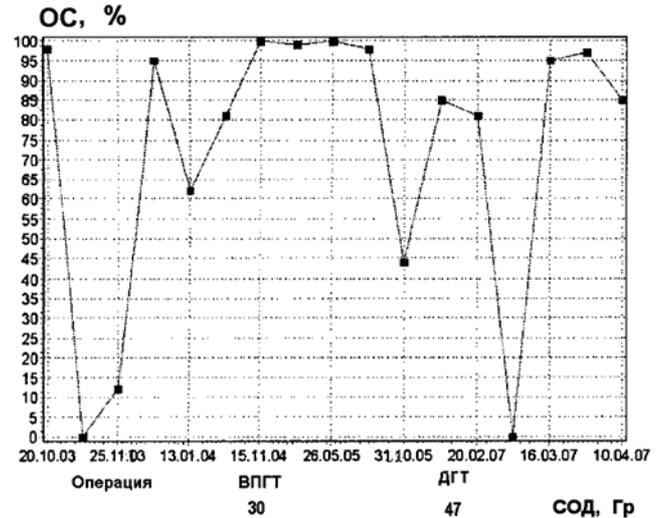


Рис. 3а. Динамическая кривая общего состояния организма больной К. в зависимости от дозы внутриволостной и дистанционной гамма-терапии

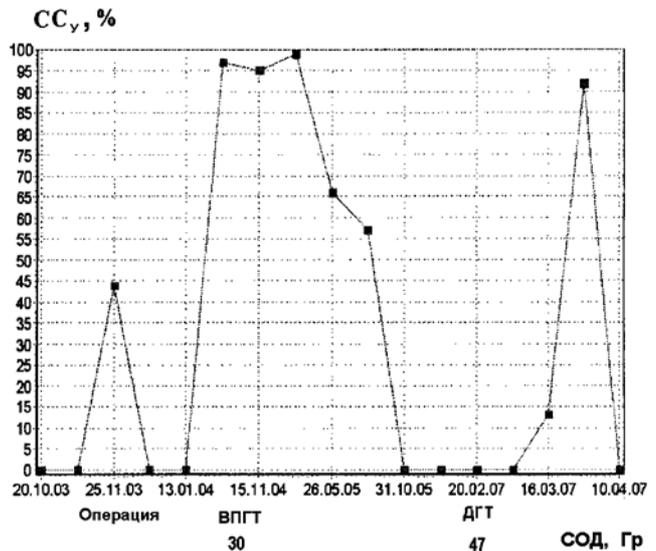


Рис. 3б. Динамическая кривая состояния урологической системы больной К. в зависимости от дозы внутриволостной и дистанционной гамма-терапии

Пример 1. Больная К. 51 год. Рак шейки матки, T2bN0M0. Проведена экстеркация шейки матки с придатками. Выполнена внутриволостная гамма-терапия, установка «АГАТ-ВУ», одним кольцом РОД = 5 Гр, СОД = 30 Гр. Реализована

дистанционная гамма-терапия двумя встречными полями РОД = 2 Гр, СОД = 47 Гр. Динамические кривые изменения состояния организма и урологической системы представлены на *рис. 3*. Гомеостатические данные представлены в *табл. 2*.

Таблица 2

Гомеостатические характеристики состояния организма больной К.

Орган	ГА _н , %	ГА _{ср} , %	ГА _{макс} , %	ГА _{мин} , %	Г	ГА _к , %
Все тело	97	55	100	7	14	85
Уролог. система	0	50	100	5	20	0

В этом случае практически полностью отсутствует изменение гомеостаза на всех этапах лучевой терапии.

Пример 2. Больная С. 66 лет. Рак шейки матки Т3аН1МО. До и после хирургического вмешательства – экстерекции шейки матки с придатками, выполнено два курса неoadьювантной химиотерапии. Проведена стандартная внутриволостная гамма-терапия, РОД = 5 Гр, СОД = 30 Гр. Дистанционная гамма-терапия 12 x 18 см², РОД = 2 Гр, СОД = 40 Гр. Таз облучен встречными полями 16 x 18 см², РОД = 2 Гр, СОД = 24 Гр. Как показывает динамическая кривая на *рис. 2*, имеет место динамика гомеостатической активности, что отражено в *табл. 3*.

Таблица 3

Гомеостатические характеристики состояния организма больной С.

Орган	ГА _н , %	ГА _{ср} , %	ГА _{макс} , %	ГА _{мин} , %	Г	ГА _к , %
Все тело	90	65	100	5	20	90
Уролог. система	52	55	100	5	20	40
Прямая кишка	5	45	98	5	19	5

Из данных динамических кривых *рис. 2* и *табл. 3* видно, что существенное повышение дозы дистанционного облучения приводит к ухудшению общего состояния и состояния урологической системы. По-видимому, в данном случае вместо повышения дозы облучения рационально использовать в конце лечения адьювантную терапию.

Приведенные примеры позволяют констатировать следующее:

- нецелесообразно ограничивать лечение только методами лучевой терапии, которые подавляют гомеостатическую активность организма и облучаемых органов;

- необходим детальный контроль состояния организма и его систем при проведении всего курса лечения. В нашем случае это осуществлялось аналитическими многофункциональными методами «АКС-ЭНОФИТ» по комплексу показателей периферической крови;
- аналитический и непрерывный контроль состояния организма и его систем в процессе лечения позволит осуществить правильный выбор методики лечения, в частности фазы дистанционного облучения, не вызывающей выравнивания детерминированных эффектов облучения, применения сочетания неoadьювантной и адьювантной полихимиотерапии, и при необходимости своевременно внести поправки в методику лечения конкретного пациента.

Список литературы:

1. *Verschraegen C.* Hematology // *Oncology Clinics of North America.* 1999. Vol. 13. № 1.
2. *Makrantonakis P., Pectasides D., Aggrouidakis C. et. al.* // *Am-J-Clin-Oncol.* 1999. Vol. 22. № 6. PP. 542-549.
3. *Trimbos J.B., Maas C.P., Deruiter M.U., et. al.* // *Int. J. Gynecol Cancer.* 2001. № 11. PP. 180-186.
4. *Wootipoom V., Lekhyananda N., et. al.* // *Gynecol-Oncol.* 2004. № 94 (3). PP. 636-642.
5. *Benedetti-Panici P.L., Zullo M.A., Muzii L., et. al.* // *Eur. J. Gynecol Oncol.* 2003. № 24 (6). PP. 467-470.
6. *Banedetti-Panici P.L., Cutillo G., Angioli R.* // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2003. Vol. 48. № 3. PP. 263-270.
7. *Kobayashi K., Furukawa A., Takahashi M., Murata K.* // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2003. № 26 (3). PP. 234-241.
8. *Sardi J., Sananas C., Giaroli A.* // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 1998. Vol. 8. PP. 441-450.
9. Кровь – индикатор состояния организма и его систем / Под ред. Р.В. Ставицкого. – М., 1999.
10. Медицинская радиология: технические аспекты, клинические материалы, радиационная безопасность / Под ред. Р.В. Ставицкого. – М., 2003.

Юрий Борисович Новожилов,
инженер,
ФГУП «Российский научный
центр рентгенорадиологии»,
г. Москва,
e-mail: novozhil@itep.ru