

## Оценка состояния организма и его систем в процессе лечения с использованием его гомеостатической реакции

Ставицкий Р. В.<sup>1</sup>, Солодкий В. А., Паньшин Г. А.,  
Добровольская Н. Ю., Лебеденко И. М., Лебедев А. Л., Плаутин О. Н.  
ФГУ РНЦ РР

### Estimation of a condition of an organism and its systems in the course of treatment, using it homeostatic reaction

Stavitsky R. V., Solodky V. A., Panshin G. A., Dobrovolskaja N. J., Lebedenko I. M.,  
Lebedev A. L., Plautin O. N.,  
Federal official body the Russian centre of science of roentgeno—radiology

#### Реферат

Количественная оценка гомеостаза осуществлена у больных, в частности онкологических, с помощью многофакторного анализа показателей периферической крови. Такая количественная оценка позволяет контролировать состояние организма и его систем. При этом необходимо учитывать явление гормезиса при малых дозах радиационного воздействия на организм. Поэтому облучение, вызывающее гормезис, рекомендуется проводить перед лучевой терапией онкологических больных. В то же время гомеостатическая активность организма проявляется при химио-лучевом лечении онкологических заболеваний, что позволяет оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий.

**Ключевые слова:** гомеостаз, гормезис, продолжительность жизни, иммунная система, лучевая терапия.

#### Abstract

The quantitative estimation of a homeostasis is carried out at patients, in particular oncological, by means of the multifactorial analysis of parameters of peripheral blood. Such quantitative estimation will allow to supervise a condition of an organism and its systems. Thus it is necessary to consider the phenomenon of hormesis at small doses of radiating influence on an organism. On the basis of the phenomenon hormesis — restoration of an organism at small doses, is recommended to spend an irradiation causing hormesis, before beam therapy of oncological patients. At the same time homeostatic activity of an organism is shown at chemistry-beam treatment of oncological diseases that allows to estimate efficiency of spent medical actions..

**Keywords:** a homeostasis, hormesis, life expectancy, immune system, beam therapy.

<sup>1</sup>Ставицкий Роман Владимирович, д.т.н., профессор, ФГУ Российский научный центр рентгено-радиологии, тел.: +7 (495) 333-81-71.

Организм можно определить, как физико-химическую систему, существующую в окружающей среде в состоянии условного равновесия. Именно эта способность живых систем сохранять относительно равновесное состояние в условиях непрерывно изменяющейся среды и обуславливает их выживание. Для обеспечения стационарного состояния у всех организмов — от морфологически самых простых до наиболее сложных — выработались разнообразные анатомические, физиологические и поведенческие приспособления, служащие одной цели — сохранение постоянства внутренней среды. Кроме того, организм является суммой составляющих его клеток и его функционирование как единого целого зависит от функционирования образующих его частей. Любая самоорганизующаяся система стремится поддерживать постоянство своего состава, качественного и количественного, и это явление называется гомеостазом. Американский физиолог Уолтер Брэдфорд Кэннон в 1932 году в своей книге «Мудрость тела» предложил этот термин как название для «координированных физиологических процессов, которое поддерживают большинство устойчивых состояний организма». В дальнейшем этим термином стали обозначать способность любой открытой системы динамически сохранять постоянство своего внутреннего состояния.

По определению гомеостаз (греч. *homoios* — подобный, тот же самый; *stasis* — состояние, неподвижность) - относительное динамическое постоянство внутренней среды (крови, лимфы, тканевой жидкости) и устойчивость основных физиологических функций (кровообращения, дыхания, терморегуляции, обмена веществ и т.д.) организма челове-

ка и животных. Регуляторные механизмы, поддерживающие физиологическое состояние или свойства клеток, органов и систем целого организма на оптимальном уровне, называются гомеостатическими. Для оценки состояния организма и его систем в процессе лечения, в частности лечения тяжелых онкологических заболеваний, необходима количественная оценка гомеостатического уровня. Это означает необходимость контроля параметров, характеризующих первичную опухоль (ее размеры и динамика их изменения, характер и степень распространенности, состояние региональных лимфатических коллекторов и др.), а также отражающих взаимоотношения между опухолью и организмом.

К сожалению, при лечении онкологических заболеваний в первую очередь обращают внимание на уничтожение клеток злокачественного новообразования, зачастую забывая о необходимости контроля и регулирования гомеостатической активности всего организма, чтобы содействовать его нормальной жизнедеятельности.

Большое число разнообразных показателей жизнедеятельности организма и его систем затрудняет выбор количественных критериев, отражающих связь между этими параметрами и развитием опухолевого процесса. В то же время фоновое ионизирующее излучение является постоянным природным фактором воздействия на организм человека. Наличие этого фонового излучения сопровождается улучшением и активизацией обменных процессов. Этот процесс (реакцию) называют радиационным гормезисом [3,14].

С нашей точки зрения радиационный гормезис является проявлением общего гомеостаза, т.к., во-первых, вызывается

внешним воздействием, во-вторых, является элементом восстановительной системы организма, влияющей на функции иммунной системы.

Влияние низких доз облучения ионизирующим излучением (до 20 сГр) на состояние гормезиса подтверждено большим числом исследований [2, 10 и др.]. Экспериментально установлено, что увеличение клеточных репарационных ферментов и иммунной защиты — основа физического влияния низких доз ионизирующих излучений. Ферменты репарации ДНК эффективны при низких дозах. Иммунная функция, показывающая наличие гормезиса, включает радиоустойчивость, обуславливает выздоровление, устойчивость к инфекции, образование антител, пролиферацию лимфоцитов, дифференциацию и функцию [2].

Следует подчеркнуть, что все явления радиационного гормезиса, входящие в эффект гомеостаза, возможны только при малых дозах облучения ионизирующим излучением, при которых мала вероятность гибели клеток (на уровне нижнего предела детерминированных эффектов, характеризующихся гибелью порядка 2 % облученных клеток). Следует отметить, что до настоящего времени фактически не найдены точные количественные пределы дозовых уровней, которые соответствуют явлениям гормезиса. Кроме того, рассматриваются, в основном, два фактора жизнедеятельности организма: продолжительность жизни и вероятность канцерогенеза. Это определяется тем, что подобные данные можно получить путем статистической обработки показателей для больших групп населения. Тем не менее, в эксперименте на животных [6,12] было показано, что «радиационный гормезис» усиливает

защитную реакцию против новообразований и инфекционных заболеваний, увеличивает продолжительность жизни и плодовитости.

При облучении гамма-излучением Cs-137 в дозах 2,5-20 сГр уменьшается число сарком, солидных раков, лейкемии и т.п., т.е. на 30 % меньше этих заболеваний, чем у необлученных животных. У животных, предварительно облученных малыми дозами, обнаружена меньшая восприимчивость к инфекционным заболеваниям. Этот эффект объясняется улучшением иммунного статуса объектов, предварительно облученных малыми дозами [11, 13 и др.]. Иммунная функция, определяющая гормезис, включает радиоустойчивость, невосприятие инфекций, образование антител, пролиферацию лимфоцитов, дифференциацию и их функцию. В результате увеличивается продолжительность жизни [2].

В 1993 г. А. М. Кузьмин [6] описал клеточный ответ на облучение в высоких и низких дозах. При низких дозах появляется гормезис, как механизм восстановления после повреждения ДНК, хромосомных аббераций и гибели радиочувствительных клеток. Прослеживается прямое или опосредованное возбуждение мембранных рецепторов, возбуждение активации мембранных ферментов, контролирующих жизненно важные процессы.

В результате можно констатировать, что явления гомеостаза, вызванные радиационным гормезисом, эффективны при ранних стадиях онкологических заболеваний. Вероятность появления эффекта облучения малыми дозами при онкологических заболеваниях не установлена. Здесь, как нам представляется, необходимо вызвать реакцию иммунной и репаративной системы способствовать

попытке самого организма включиться в борьбу с онкологическим заболеванием еще до начала применения средств, вызывающих гибель большинства клеток (например, химио-лучевой терапии). Конечно, возможность ликвидации онкологического заболевания в этом случае невелика, но усиление реакции организма в целом возможна. Такое предположение может быть реализовано путем облучения тела пациента, у которого подозревается онкологическое заболевание, дозой 20 сГр еще до начала противоонкологического лечения. В этом случае следует ожидать после такого тотального облучения возбуждения реакции организма — гомеостаза, гормезиса. Следует отметить, что проведение диагностических рентгенологических исследований (особенно компьютерной томографии) является первичным радиационным воздействием на организм в дозах, вызывающих усиление гормезиса. В литературе [2 и др.] указано, что положительная реакция организма возникает через 10-12 дней после облучения малыми дозами. Этот срок соответствует периоду времени от первичного обращения к врачам до начала лечения (включая операционное вмешательство) любого онкологического заболевания.

В настоящее время приведенные сведения носят предположительный характер, т.к. практически отсутствует возможность наблюдения за состоянием организма и его систем на всех этапах подготовки и лечения больного. В РНЦ рентгено-радиологии и онкоцентре им.Н.Н.Блохина имеются системы АКС-ЭНОФИТ [1,4,5,7,8 и др.], которые позволяют оценивать состояние здоровья организма и его основных систем и контролировать процесс проводимого курса лечения. Системы АКС-ЭНО-

ФИТ начали использовать для установления состояния гомеостаза и гормезиса с момента обращения пациентов с подозрением на онкологическое заболевание в клинику. Принцип работы данной системы основан на теории распознавания образов и кластерном анализе многопараметрических систем, к которым в первую очередь относится периферическая кровь человека. Используя для обработки данные показателей периферической крови (в основном лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, гемоглобин, лимфоциты, моноциты, эозинофилы и др.), полученные на анализаторе крови, система АКС-ЭНОФИТ формирует так называемый паспорт здоровья пациентов (рис. 1, 2) и кривые, отражающие состояние организма и его систем при динамическом наблюдении в процессе выполнения курса лечения. Для примера приведем два случая оценки гомеостатической активности организма и его систем в процессе химио-лучевой терапии лечения рака шейки матки.

#### Пример 1.

Большая Н. (55 лет, T2A NO MO).

Наличие нескольких анализов периферической крови позволяет автоматически построить динамическую кривую изменения состояния организма и его систем в процессе курса лечения. В частности, на рис. 3 приведены динамические кривые состояния организма (а), урологической (б) и пищеварительной (в) систем в процессе дистанционной лучевой терапии рака шейки матки II стадии больной Н. До курса лучевой терапии больной проведены: экстерпация матки с придатками, два курса внутрисполостной лучевой терапии (аппарат АГАТ-ВУ) – РОД=5 Гр к куполу культуры влагалища СОД=30 Гр и РОД=3

**Паспорт здоровья пациента при диспансерном наблюдении**

Дата:

Ф.И.О. \_\_\_\_\_ № карты: \_\_\_\_\_

Дата рождения: \_\_\_\_\_ Пол: \_\_\_\_\_ № полиса ОМС: \_\_\_\_\_

Домашний адрес: \_\_\_\_\_ Тел.: \_\_\_\_\_

Место работы: \_\_\_\_\_ Тел.: \_\_\_\_\_

**Оценка состояния пациента, полученная в результате обработки показателей периферической крови методом «АКС – Энофит»**

№	Наименование системы организма	Степень повреждения, %	Заключение
0	Весь организм	8,7	Здоров
1	Пищеварительная система	7,4	Здоров
2	Органы дыхания	6,3	Здоров
3	Опорно-двигательный аппарат	4,5	Здоров
4	Сердечно-сосудистая система	6,8	Здоров
5	Урологическая система	1,2	Здоров
6	Гинекологическая система	8,3	Здоров
7	Эндокринная система	3,2	Здоров
8	Гемопозитическая система	2,1	Здоров
9	ЦНС и органы чувствительности	0,2	Здоров
10	Грудная железа	0	Здоров
11	Печень и желчновыводящие пути	4,2	Здоров

*Примечание:*  
Состояние организма и его систем производится в процентном отношении:  
0 – 20 % здоров  
21 – 40 % начальное отклонение состояния здоровья  
41 – 70 % выраженное отклонение состояния здоровья  
71 – 100 % наличие признаков тяжелого заболевания

**Результат общего анализа периферической крови**

WBC X 10 <sup>9</sup>	RBC X 10 <sup>12</sup>	HGB г/л	HCT	PLT X 10 <sup>9</sup>	PLT X 10 <sup>9</sup>	MCH пг	MCHC г/л	RDW %	MPV мк	%GRA %	%LYM %	%MON %	PDW %	PCT
5,7	4,5	148	0,403	215	215	32,9	367	11	7,2	63,5	28,4	8,1	15,5	0,155

Рис. 1. Паспорт здоровья гражданки К. – здорова.

**Паспорт здоровья пациента при диспансерном наблюдении**

Дата:

Ф.И.О. \_\_\_\_\_ № карты: \_\_\_\_\_

Дата рождения: \_\_\_\_\_ Пол: \_\_\_\_\_ № полиса ОМС: \_\_\_\_\_

Домашний адрес: \_\_\_\_\_ Тел.: \_\_\_\_\_

Место работы: \_\_\_\_\_ Тел.: \_\_\_\_\_

**Оценка состояния пациента, полученная в результате обработки показателей периферической крови методом «АКС – Энофит»**

№	Наименование системы организма	Степень повреждения, %	Заключение
0	Весь организм	69,8	Требуется клинич. диагностика
1	Пищеварительная система	51,4	Требуется клинич. диагностика
2	Органы дыхания	38,1	Требуется повторная диагностика
3	Опорно-двигательный аппарат	13,1	Здоров
4	Сердечно-сосудистая система	33,8	Требуется повторная диагностика
5	Урологическая система	17,9	Здоров
6	Гинекологическая система	38,4	Требуется повторная диагностика
7	Эндокринная система	25,5	Требуется повторная диагностика
8	Гемопозэтическая система	67,3	Требуется клинич. диагностика
9	ЦНС и органы чувствительности	12,1	Здоров
10	Грудная железа	21,2	Требуется повторная диагностика
11	Печень и желчновыводящие пути	48,2	Требуется клинич. диагностика

*Примечание:*  
 Состояние организма и его систем производится в процентном отношении:  
 0 – 20 % здоров  
 21 – 40 % начальное отклонение состояния здоровья  
 41 – 70 % выраженное отклонение состояния здоровья  
 71 – 100 % наличие признаков тяжелого заболевания

**Результат общего анализа периферической крови**

WBC	RBC	HGB	HCT	PLT	PLT	MCH	MCHC	RDW	MPV	%GRA	%LYM	%MON	PDW	PCT
X 10 <sup>9</sup>	X 10 <sup>12</sup>	г/л		X 10 <sup>9</sup>	X 10 <sup>9</sup>	пг	г/л	%	мк	%	%	%	%	
8	4,47	102	0,293	244	66	22,8	347	14,9	8,2	69,9	23,4	6,7	16,4	0,199

Рис. 2. Паспорт здоровья гражданки Г. с существенным повреждением (3 класс) органов дыхания и слабым повреждением (2 класс) пищеварительной, сердечно-сосудистой систем.

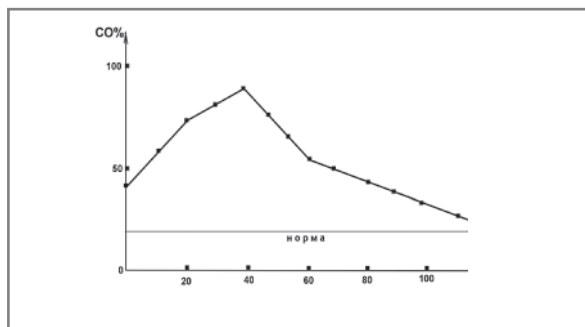


Рис. 3. Динамическая кривая состояния организма больной Н., 55 лет (T2a N0 M0).

Гр на влагалищную трубку СОД=21 Гр. Курс дистанционной лучевой терапии проводился на ускорителе электронов E=6МэВ методами двухосевой и двухсекторной ротации (угол 1800) РОД=2 Гр; СОД=46 Гр. Очевидно, что по данным всех кривых на рис. 3 сразу после начала дистанционной лучевой терапии происходит ухудшение состояния организма и его систем, которое особенно сильно проявляется после СОД=23 Гр. Особенно это выражено для урологической и пищеварительной систем.

В результате можно констатировать, что даже использование наиболее щадящего (подвижного) метода лучевой терапии приводит к необратимым радиационным повреждениям окружающих патологический очаг органов и тканей.

Пример 2.

Больная С., 56 лет (T3a N1 M0).

При раке шейки матки III стадии размер опухоли может быть таков, что в значительном числе случаев проводить оперативное вмешательство не удастся. Здесь особую роль играет неоадьювантная химиотерапия, после проведения первого курса которой уменьшается

размер опухоли в 2-3 раза [1], что дает возможность подвергнуть больную операции. Была использована методика комбинированного химио-лучевого лечения.

При этом применялись цитостатики, активные при плоскоклеточном раке, что доказано многими исследователями [1, 6, 7 и др.]. Это таксаны (паклитаксел и доцетаксел), цисплатин или карбоплатин (табл. 1).

**Порядок проведения полихимиотерапии**

Таблица 1.

КУРСЫ	
I (первый день)	II (второй день)
Паклитаксел (135мг/м2) или Доцетаксел (75мг/м2)	Цисплатин (75мг/м2) или Карбоплатин АUC5 (в/в капельно)

На рис. 4 приведена динамическая кривая, характеризующая общее состояние организма больной С. на всех этапах химио-лучевого лечения. Дистанционная лучевая терапия проводилась двухпольным методом 6x18 см, РОД=2 Гр, СОД=22 Гр.

Очевидно, что общее состояние больной С. претерпело гомеостатические изменения в процессе двух курсов химиотерапии, операции и дистанционной лучевой терапии. Наличие гомеостатических циклов, которые полностью отсутствуют при использовании только лучевой терапии, приводит к переходу организма в здоровое состояние (СО=15%).

Следует отметить, что индивидуальная чувствительность больных к методике лечения различна (рис. 5). Приведенные данные по изменению состояния организма трех больных с одинаковым

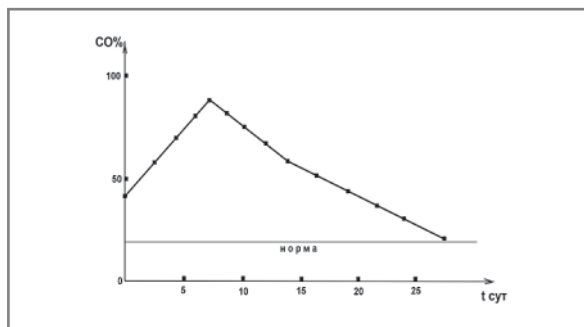


Рис. 4. Динамическая кривая состояния организма больной Н., 56 лет (Т3а N1 M0).

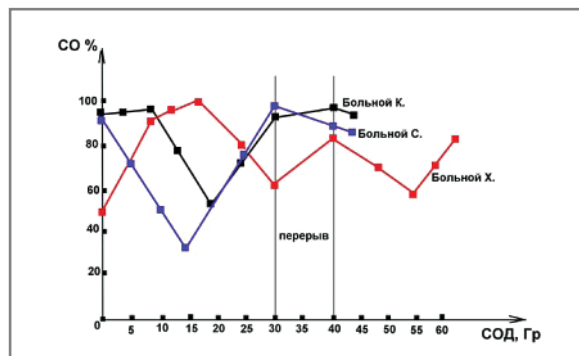


Рис. 5. Динамическое изменение состояния здоровья (СО, %) в зависимости от очаговой дозы (СОД, Гр) при трехпольном облучении больных (Х, К, С) с периферическим раком легкого.

заболеванием имеют разный характер. В связи с этим необходим постоянный контроль за состоянием больного в процессе лечения.

Аналогичным образом были обследованы 132 пациентки.

**Таким образом, при комбинированном химио-лучевом лечении рака шейки матки необходимы:**

1. количественный контроль за состоянием организма и его систем в процессе всего курса лечения;
2. разработка схемы лечения с дозированным применением неoadьювантной химиотерапии и дистанционной лучевой терапии;

3. индивидуальная коррекция в процессе выполнения лечения, методов его реализации.

В результате контроля за гомеостатической реакцией организма и его систем в процессе лечения можно судить об эффективности проводимого курса лечения и при необходимости корректировать его. Практически впервые удалось контролировать состояние организма и его систем в динамике проведения курса химио-лучевой терапии.