

Методики

УДК 616.5-001.2-092.9

Т.В.Звягінцева

Моделювання місцевих променевих ушкоджень шкіри

Разработаны модели местных лучевых повреждений кожи - лучевых язв, эпидермитов и дерматитов на морских свинках и кролях. Экспериментальное воспроизведение местных лучевых повреждений осуществлялось путем локального воздействия различными дозами, режимами и видами ионизирующего излучения. Подробно описано действия радиации на кожу. Приведена патоморфологическая характеристика образовавшихся лучевых язв. Модели могут быть использованы для изучения патогенеза и разработки методов терапии местных лучевых повреждений кожи.

Вступ

Променева терапія є невід'ємним компонентом комбінованих методів лікування онкологічних хворих. Аналіз причин місцевих променевих ушкоджень показує, що у 85% осіб вони розвиваються внаслідок збільшення толерантності опромінених тканин, проведення повторних курсів променевої терапії [1,6]. Шкіра є першим бар'єром на шляху іонізуючого випромінювання. Променеві ураження шкіри стали превалювати з застосуванням променевої терапії. Їх зниження в наступні роки, в міру використання мегавольтних джерел випромінювання, було уявим. Збільшився лише час між опроміненням і клінічними проявами променевих ушкоджень, з'явилися нові форми променевих уражень шкіри. Найбільш шкідливими та розповсюдженими ускладненнями променевої терапії лишаються ранні та пізні променеві виразки [6, 8, 9]. Вивчення загальних закономірностей і особливостей променевих ушкоджень шкіри неможливо без конкретної, добре відновленої експериментальної моделі. Крім того, це допомагає ретроспективно встановити справжні дози, що спричинили променеві пошкодження у хворих.

Мета нашого дослідження - створення моделей променевих уражень шкіри за допомогою різних видів іонізуючого випромінювання.

Методика

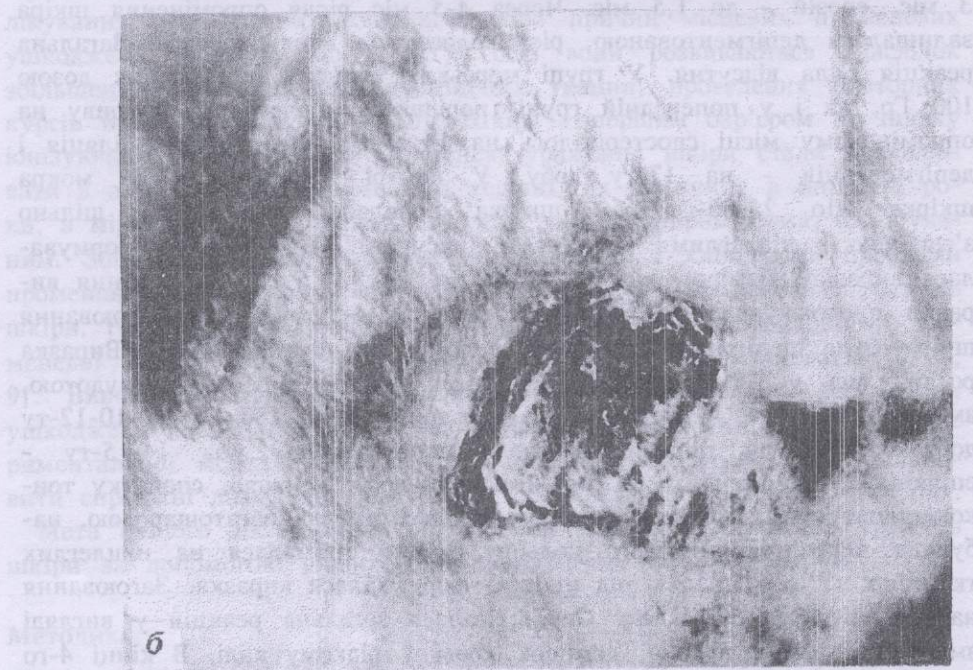
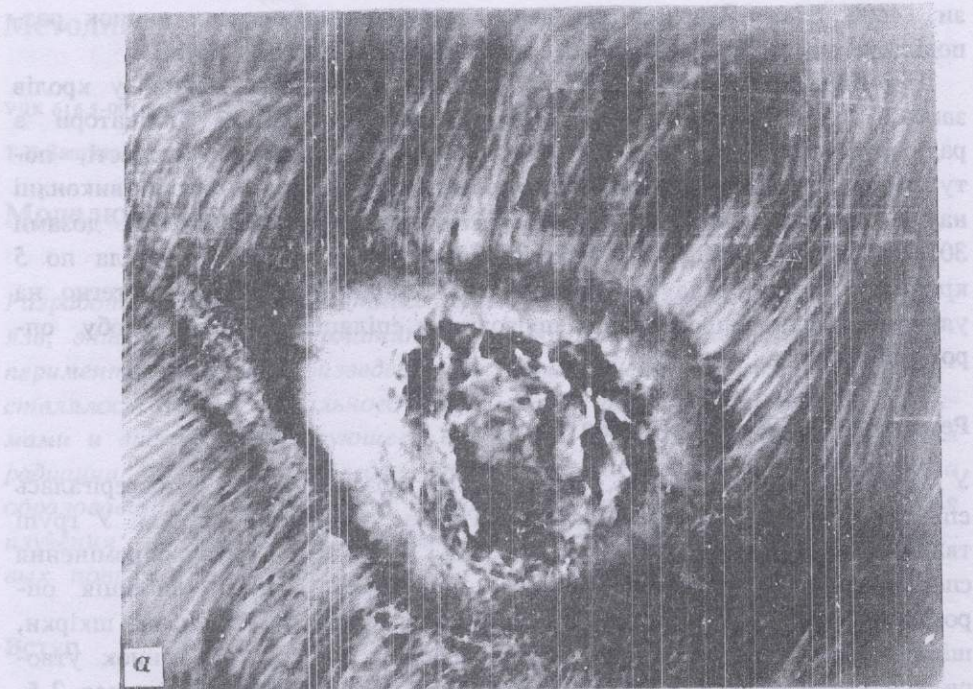
Дослідження проводили на 60 морських свинках, масою 350-450 г, опромінених дозами 50, 80, 100, 150, 200, 300 Гр. При розробці моделей променевих уражень шкіри у морських свинок здійснювали локальне одноразове опромінювання задньої кінцівки на установці для близькофокусної рентгенотерапії TUR-60. Умови опромінювання: 50 кВ, 20 мА, фільтр 0,6 мм Al без тубуса, діаметр поля опромінювання

20 мм, шкіряно-фокусна відстань 30 мм, потужність експозиційної дози 14400 Р/хв. Залежно від дози опромінення морських свинок розподілили на шість груп, по десять тварин у кожній групі.

Для моделювання місцевих променевих пошкоджень шкіри у кролів застосовували β -опромінення. Використовували щільні аплікатори з радіоактивним фосфором ^{32}P , вміщені в плексигласові ємності, потужність 1500-10000 Р/год, час опромінення 2-3 год. Досліди виконані на 45 кролях породи шиншила масою 2,5-3 кг, опромінених дозами 30, 50, 60, 80, 100, 120, 180, 200 Гр. Кожна група становила по 5 кролів, остання група складалася з 10 тварин. Тваринам в стегно на уявному місці опромінення проводили епіляцію і через добу опромінювали.

Результати та їх обговорення

У групі морських свинок, опромінених дозою 50 Гр, спостерігалась епіляція волосся, ексудативний дерматит з утворенням шкірок. У групі тварин, опромінених дозою 80 Гр, на 14-15 день після опромінення спостерігалось порідшення волосся, на 16-25 - повна епіляція опроміненого місця. З'явилося почервоніння, мокрі багатошарові шкірки, щільно з'єднані з підлеглими тканинами. В 6 морських свинок утворилися виразки, у 4 - ерозії. Загоювання виразок продовжувалося 2,5-3 міс, ерозій - до 1,5 міс. Через 4-5 міс після опромінення шкіра залишалася депігментованою, ріст волосся не відновлювався. Загальна реакція була відсутня. У групі морських свинок, опромінених дозою 100 Гр, як і у попередній групі, порідшення волоссяного покриву на опроміненому місці спостерігалось на 14-15-ту добу, повна епіляція і депігментація - на 17-ту добу. У центрі з'явилася м'яка мокра шкірка. До 25-30-ї доби шкірка робилася сплющеною, щільно з'єднаною з підлеглими тканинами (рисунок). Під шкіркою формувалася виразка розміром від $0,5 \times 0,8$ до $1,5 \times 1,5$ см. Загоювання виразки продовжувалося 2,5-3 міс. Протягом 4-5 міс після загоювання шкіра була депігментована, ріст волосся не відновлювався. Виразка розвинулась у 100 % тварин. Загальна реакція виражалася нудотою, зменшенням маси. При опроміненні тварин дозою 150 Гр на 10-12-ту добу відмічалось порідшення волоссяного покриву, на 14-15-ту - епіляція. Опромінене місце шкіри покривалося шкіркою, спочатку тонкою, жовтуватого кольору. Шкірка швидко ставала багатошаровою, набувала червоно-коричневого кольору, міцно трималася на прилеглих тканинах. У всіх тварин під шкірою формувалася виразка. Загоювання наступало через 3,5-4 міс. Спостерігалась загальна реакція у вигляді зменшення маси, нудоти, домішок крові у рідкому калі. В кінці 4-го місяця загинуло 50 % тварин. При опроміненні морських свинок дозою 200 і 300 Гр місцева реакція, крім утворення багатошарових струпів виразки, виражалася парезом кінцівки на боці опромінення. Спостерігалась виражена загальна реакція - зменшення маси, нудота, понос. Наприкінці другого місяця загинуло 80 % тварин.



Загальний вигляд променевого ушкодження шкіри морської свинки (а - четвертий тиждень після опромінення) та кролика (б - кінець третього тижня після опромінення).

Таким чином, вологий дерматит розвивався після локального рентгенівського опромінення шкіри морських свинок у дозі 50 Гр. Променеві ерозії та виразки без вираженої загальної реакції виникали у тварин при місцевому опроміненні дозою 80-100 Гр. Локальне опромінення дозою 150 Гр, крім місцевих ушкоджень, супроводжувалося значною загальною реакцією. Більш високі дози опромінення - 200 і 300 Гр - викликали не тільки виразки, а й парези кінцівки на боці опромінення та тяжку загальну реакцію. Тому ці дози недоцільно використовувати для моделювання місцевих променевих пошкоджень шкіри у морських свинок.

Для шкіри людини толерантною сумарною дозою при використанні рентгенівського та γ -опромінення вважається 40-50-70 Гр [2, 10, 14]. Більше ніж у 90 % випадків виникнення променевих ускладнень перевищувало толерантність тканин до променевої дії. Лише у 4,7 % хворих спостерігалася збільшена радіочутливість, і місцеві променеві ушкодження виникали внаслідок невеликих поглинаючих доз 30-50 Гр [9]. Відповідно до класифікації Побединського та Кудрицького променевих реакцій шкіри сухий дерматит виникає при сумарній дозі опромінення 15-20 Гр, вологий дерматит 30-50 Гр [9]. У хворих, що отримали близькофокусну рентгенотерапію, променеві виразки виникли при сумарній поглинаючій дозі 60-180 Гр. Ретроспективний аналіз поглинаючих доз іонізуючого опромінення у зоні пізнього променевого ушкодження шкіри і прилеглих тканин встановив, що у більшості хворих доза становила 200 Гр [2]. У 50 % хворих променеві виразки виникли після одного курсу рентгенотерапії [9].

Таким чином, дози іонізуючого опромінення, що викликають променеві ушкодження шкіри різного ступеня в морських свинок, в цілому адекватні дозам, що призвели до променевих ушкоджень шкіри людини.

Патоморфологічне дослідження виразкового дефекту (забарвлення гематоксилін-еозин, пікрофуксин) виявило масивні фіброзно-гнійні відкладення, під ними розростання грануляційної тканини. Виразка проростає до м'язового шару. По краях виразки багаточаровий плоский епітелій. Потових, сальних залоз, волосяних фолікулів мало. На дні виразки місця колагену в стані некрозу, некробіозу, інфільтровані лейкоцитами, що утворюють накопичення. М'язові волокна також насичені лейкоцитами, визначаються прошарки сполучної тканини. Гістологічне дослідження дна та країв променевої виразки у хворих, що отримали близькофокусну терапію, схожі з тими, що спостерігаються у морських свинок [7, 9].

У групі кролів, що отримали β -опромінення дозою 30 Гр, розвивався сухий епідерміт. В ділянці опромінення спостерігалась ерітема і невеликий набряк, який зникав на 9-14-ту добу. У групі тварин, опромінених дозою 50 Гр, у 100 % випадків також розвивався сухий епідерміт, що зникав через 14-18 діб. При опроміненні кролів дозою 60 Гр у 4 кролів розвинувся сухий епідерміт, у одного - вологий. На гіперемірованому набряклому місці шкіри з'явилися міхурці. Доза

80 Гр спричинила у всіх кролів вологий епідерміт, який зникав через 20-23 доби. Опромінення тварин дозою 100 і 120 Гр призводить до більш затяжного вологого епідерматиту з тривалістю до 30-35 діб. Дози 140 і 160 Гр спричиняють у всіх тварин розвиток бульозного епідерматиту з утворенням ерозивних ділянок, що загоюються на 35-40-ту добу. В групі тварин, опромінених дозою 180 Гр, у двох кролів спостерігали бульозний епідерматит з утворенням ерозивної поверхні, що загоюється через 48-60 діб, у трьох - розвивалися виразки діаметром 2 см, глибиною до 0,3 см. При опроміненні кролів дозою 200 Гр у 80 % тварин утворилися виразки діаметром 3-4 см, глибиною 0,3-0,7 см. У 20 % тварин розвивався бульозний епідерматит. Загальної реакції не спостерігалось. При цьому на другу добу після опромінення з'явилася гіперемія, яка охоплювала не тільки місце опромінення, але і прилягаючі місця шкіри. Поступово гіперемія зменшувалася за інтенсивністю і за розмірами, зникаючи через 3-4 доби. Протягом наступних двох діб наступав латентний період. З 6-ї доби знову з'явилася гіперемія, з 7-ї - злущування. Гіперемія продовжувалася до 10-ти діб, злущування - 2-3 тижні. На 12-14-ту добу після опромінення центр опроміненого місця ставав блідим, потім починався набряк, з'являлись сірі шкірки, щільно з'єднані з прилеглими тканинами. До 18-21-ї доби під шкіркою формувалася виразка глибиною 0,5-0,7 см з гіперемірованими валикоподібними краями (див. рисунок, б). Загоювання виразки продовжувалося 4-5 міс. Шкіра опроміненої ділянки була атрофічною, тонкою з телеангіектазіями та явищами злущування. Через 1,5-2 міс після загоювання з периферії опроміненого місця починався ріст волосяного покриву, через 3-4 міс місце опромінення вкривалося шерстю. Волосяний покрив відрізнявся скудністю, депігментацією.

Таким чином, локальне β -опромінення шкіри кролів дозою 30-60 Гр викликає сухий епідерміт, 80-120 Гр - вологий дерматит, 140-200 Гр - ерозії та виразки. Яковлева, вивчаючи загоювання шкірних виразок у собак при місцевому β -опроміненні, використовувала дози 317 і 675 Гр; такі ж умови опромінення, як і у клініці [11, 12]. Більш високі дози β -опромінення порівняно з рентгенівським опроміненням пояснюються його меншою проникаючою здатністю.

При патоморфологічному дослідженні - виразка ще більше вкрита некротичною шкіркою різної товщини. Епідермальний покрив, як правило, відсутній. Дно дефекту - поверхневі та глибокі шари дерми. Серед некротичних мас знаходяться шматки хроматину ядер, уламки клітинних елементів, безструктурна детритоподібна маса з запальною клітинною інфільтрацією в більш глибоких шарах. У деяких препаратах - відторгнення некротичних шкірок від підлеглої основи. Не часто - виразки без шкірки. Зустрічаються дистрофічні, некробіотичні та некротичні зміни у всіх шарах шкіри включно до м'язів.

Гістологічні зміни шкіри, що викликані β -опроміненням і рентгенівським опроміненням, схожі. Така ж закономірність відмічається і для шкіри людини [7].

Розроблені моделі променевих ушкоджень шкіри на морських свинках і кролях, за клінічними та морфологічними проявами, найбільш близькі до ускладнень променевої терапії, які спостерігаються у людини [2, 7, 9, 13]. Питання про адекватність моделі та вибір об'єкта для моделювання променевих ушкоджень шкіри має принципове значення і стосується видових особливостей післяпроменевих реакцій. Значна кількість робіт з вивчення патогенезу місцевих променевих пошкоджень виконується на щурах. Аналіз літературних даних і особистий досвід показують, що морські свинки найбільш променевочутливі. У щурів є видова стійкість до дії багатьох патогенних факторів, у тому числі і радіації. Радіорезистентність щурів відмічають автори, що моделювали променеву хворобу та вивчали гематологічні показники на різноманітних біологічних видах [3, 4]. Проведені нами дослідження з моделювання місцевих променевих ушкоджень підтверджують дану закономірність. Для моделювання променевих виразок у щурів необхідна або додаткова дія інших патогенних факторів, або надмірно високі дози іонізуючого випромінювання, що різко змінюють реактивність. Ці тварини - більш влучний об'єкт для моделювання комбінованих радіаційних уражень [5, 15].

T.V.Zvyagintseva

MODELLING OF LOCAL RADIATION INJURIES OF SKIN

The models of local radiation injuries of skin - radiation ulcer, radiation epidermitis, radiation dermatitis in guinea-pigs and rabbits are developed. Experimental reproduction local radiation injuries by different doses, regimes and spices of ionizing irradiation was carried out. Detailed description of radiation action on skin is given. Pathomorfologic characteristic of radiation ulcers is given. Models may be used for pathogenesis learning and experimental therapy of local skin radiation injures.

Kharkov Medical University
Ministry of Public Health of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бардычев М.С., Кацалап С.Н. Местные лучевые повреждения: особенности патогенеза, диагностика и лечение // Вопросы онкологии. - 1995, 41, № 2. - С.99.
2. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. - М.: Медицина, 1985. - 240 с.
3. Белоусова О.И., Горизонтов П.Д., Федотова М.И. Радиация и система крови. - М.: Атомиздат, 1979. - 126 с.
4. Бонд В. Радиационная гибель животных различных видов. - В кн.: Сравнительная клеточная и видовая радиочувствительность. Пер. с англ. - М.: Атомиздат, 1974. - С.5-17.
5. Василенко И.Я. Комбинированные радиационные поражения // Радиационная биология. Радиоэкология. - 1996, 36, вып.2. - С.270-277.
6. Гайсенюк Л.А., Мороз В.А., Звягинцева М.В. Анализ причин возникновения поздних местных лучевых повреждений и результат их комплексного лечения. - В кн.: VIII съезд рентенологов и радиобиологов УССР. - К., 1989. - С.440-441.
7. Задорожный Б.А., Звягинцева М.В. Лучевые поражения кожи. - К.: Здоров'я, 1966. - 176 с.

8. Звягинцева Т.В., Звягинцева М.В. Коррекция биоэнергетических процессов при местных лучевых повреждениях кожи в эксперименте и клинике. - В кн.: Нейрогуморальные механизмы патологических процессов. - Харьков; ХГМУ, 1996. - С.89-91.
9. Иваницкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г., Якимова Т.П., Киношенко Ю.Т. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. - К.: Здоров'я, 1989. - 182 с.
10. Козлова А.В. Возможные последствия повреждений органов и тканей при лучевой терапии злокачественных опухолей // Мед. радиология. 1977, № 12. - С.71-75.
11. Шишкина В.В., Чеботарева Э.Д., Мечев Д.С. Лечебное применение открытых радионуклидов. - К.: Здоров'я, 1988. - 136 с.
12. Яковлева Н.Д. Заживление кожных ран при местном β -облучении // Мед. радиология. - 1977, № 3. - С.77-80.
13. Brocherion C., Verola O., Lefaix J.L., Daburon F. Histopathology of cutaneous and subcutaneous irradiation - induced injuries // Brit. J. Radiol. - 1986. - № 19, Suppl. - P.101-108.
14. Gregl A., Buchner K., Eydt M. Strahleninduzierte Skelettveränderungen im Bereich des Brustkorbes nach Bestrahlung des Mammarkar-Zinoms // Strahlentherapie. - 1968. - 136, № 1. - S.134-139.
15. Messerschmidt O. Whole-body irradiation plus skin wound: animal experiments on combined injuries // Brit. J. Radiol. - 1986. - № 19, Suppl. - P.64-70.

Харків. мед. ун-т

М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов

до редакції 7.05.97