

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И КЛЕТОЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КОЖИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА В УСЛОВИЯХ КОМПЛЕКСА ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

С использованием светооптических и электронно-микроскопических методов показано, что предоперационная лучевая терапия у больных раком полости рта приводит к лимитированию регенераторных потенциалов тканевых структур и усугубляет гемодинамические расстройства в микроциркуляторном русле. Одним из основных патогенетических механизмов дестабилизирующих и дегенеративных изменений в облученных тканях являются нарушения мембранных компартов эндотелиоцитов, фибробластов, эпителиоцитов и межклеточных элементов соединительной ткани, приводящие к демаскировке липидных субстратов.

Введение

При комбинированном лечении больных местнораспространенным раком органов полости рта после выполнения расширенно-комбинированных оперативных вмешательств нередко послеоперационный период осложняется гнойно-некротическими процессами [2, 3, 4, 5]. Эти осложнения ведут к частичным или полным некрозам перемещенных лоскутов кожи, аррозивным кровотечениям, к образованию оростом, свищей, вторичным рубцовым деформациям челюстно-лицевой области и шеи. Осложнения увеличивают длительность пребывания больных в стационаре, ухудшают функциональные результаты, замедляют медицинскую реабилитацию больных.

В этой связи становится очевидной необходимость поиска и обоснования комплекса профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение числа осложнений с учетом структурно-функциональных изменений и особенностей микроциркуляции в тканях, обусловленных лучевым воздействием и выполненным хирургическим вмешательством.

Цель

Целью настоящей работы явилось обоснование и клиническое использование объективных критериев, отражающих изменения морфо-функционального состояния кожных покровов при различных суммарных очаговых дозах (СОД) предоперационного дистанционного гамма облучения, в том числе и при применении антиоксидантной медикаментозной терапии.

Материал и методы

Исследован биопсийный материал (кусочки кожи) от больных в сроки 2-4 недели (16 человек), 2-4 месяца (7 пациентов), 6-8 месяцев (8 человек), 10-12 месяцев (9 человек) после проведения лучевого лечения в СОД от 42 до 72 гр, в том числе от 12 человек, получивших корригирующую медикаментозную терапию. У 19 пациентов был рак слизистой оболочки полости рта, у 21 – рак языка, а у 8 пациентов – рецидив опухоли.

Антиоксидантное лечение (токоферол ацетат, никотиновая кислота, аскорбиновая кислота, аевит, солкосерил) проводилось в пред- и послеоперационном периодах. Антиоксидантную терапию и коррекцию микроциркуляции тренталом начинали за 5-7 дней до операции и продолжали в течение 10-12 дней после операции.

Больные получали внутримышечно токоферол ацетат по 1,0 мл 5%, 10% или 30% раствора (50, 100 или 300 мг) или внутрь в капсулах по 100 мг в сутки. Иногда назначали аевит по 1 мл внутримышечно ежедневно.

Солкосерил вводили внутривенно в виде обычных инъекций (1-2 ампулы) или капельно (3-5 ампул) в 200-300 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида в течение 2-3 недель ежедневно или через день.

Трентал (пентоксифиллин) вводили внутривенно по 0,1 г (1 ампула) в 200-400,0 мл изотонического раствора натрия хлорида или в 5% растворе глюкозы в течение 90-180 минут. У некоторых больных трентал назначался внутрь по 0,2 гр (2 драже) 3 раза в день с умень-

шением дозы через 1-2 недели до 0,1 гр (1 драже) 3 раза в день. Улучшение процессов микроциркуляции достигали путем введения плазмозамещающих растворов реологического действия.

Контролем служила кожа, взятая у 10 больных, прооперированных по поводу доброкачественных новообразований челюстно-лицевой области и не подвергавшихся облучению. Биоптаты фиксировали в 12% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин-целлоидин. Парафиновые срезы толщиной 6-8 мкм окрашивали гематоксилином Майера и эозином, перйодатом калия и реактивом Шиффа, по методу Ван-Гизон, а также для выявления липофусцина по методике Хуэка.

Для электронной микроскопии кусочки тканей фиксировали в охлажденном 2,5% растворе глутарового альдегида на S-коллединовом буфере. Постфиксацию проводили в четырехокиси осмия по G. Millonig [7]. В последующем, материал дегидратировали в ацетоне с возрастающей концентрацией и заключали в эпон-812 или аралдит. Ультратонкие срезы подвергались двойному контрастированию в 2% водном растворе уранил-ацетата и цитрата свинца при температуре +37°C в течение 2 часов [8]. Срезы изучали на электронном микроскопе ЭМВ 100 АК при увеличениях x 6000-30000.

Результаты и обсуждение

Учитывая данные литературы о том, что в развитии лучевых повреждений и нарушений репарационных процессов в облученных тканях существенная роль принадлежит повреждению мелких кровеносных и лимфатических сосудов [1, 6], мы сосредоточили основное внимание на их изучении, в том числе, и при антиоксидантной медикаментозной коррекции микроциркуляции.

Известно, что применение медикаментозных препаратов, улучшающих микроциркуляцию, имеет немаловажное значение в предоперационной подготовке, послеоперационном ведении больных, особенно при выполнении восстановительных операций. Однако схемы профилактики и комплексной терапии последствий нарушений микрогемо-

циркуляции при проведении предоперационной лучевой терапии при комбинированном лечении больных раком СОПР практически отсутствуют. В то время, как анализ и коррекция репарационных и микроциркуляторных нарушений в облученных тканях онкологических больных, рациональная антиоксидантная терапия выявленных расстройств являются перспективными направлениями любого исследования.

Наши клинические наблюдения показали, что применение в клинике челюстно-лицевой хирургии Оренбургской государственной медицинской академии вышеописанной схемы медикаментозного воздействия у больных местнораспространенным раком СОПР до операции и в раннем послеоперационном периоде позволило улучшить микрогемодициркуляцию в облученных тканях челюстно-лицевой области. Улучшение микрогемодициркуляции в облученных тканях после проведения вышеописанной терапии подтверждено соответствующими морфологическими исследованиями биоптатов кожи и слизистой оболочки языка.

Светооптический и ультраструктурный анализ кожи шеи больных местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта выявил дегенеративные изменения в эпидермисе, особенно в его герминативной зоне, сохраняющиеся и через 2-4 месяцев после прекращения лучевой терапии. Существенным моментом, снижающим жизнеспособность тканей облученной кожи, явились сосудистые и гемодициркуляторные расстройства в дерме, а также сопряженная с ними резкая активация перекисного окисления липидов, приводящая к разрушению клеточных мембран (митохондрий, эндоплазматического ретикулума, комплекса Гольджи). При ультраструктурном анализе биоптатов кожи из зоны облучения установлены существенные изменения стенок сосудов микроциркуляторного русла дермы и межклеточного вещества соединительной ткани. Они проявлялись значительным расширением кровеносных капилляров, повышением их проницаемости для плазмы и форменных элементов крови, отеком интерстициальной соединительной ткани, явлениями сладжиро-

вания кровеносных капилляров эритроцитами и даже образованием микротромбов. Лучевое воздействие приводило к существенным нарушениям структуры капилляров, фибробластических элементов и коллагеногенеза, а также к накоплению липидных включений в клетках.

При исследовании биоптатов кожи после проведения целенаправленной коррекции регионального кровотока с включением антиоксидантов установлено существенное улучшение структурно-функционального состояния эпидермиса и дермы. Значительно уменьшились явления отека в тканях кожи как сосочкового, так и сетчатого слоев, а также гиподермы. Не было обнаружено процессов сладжирования и окклюзии гемокапилляров (рис. 1).

Ядра эндотелиоцитов и периваскулярных клеток гипертрофированы, содержат

1-2 ядрышка, богаты эухроматином. Митохондрии эпителиоцитов сохраняют свою ультраструктуру.

Фибробласты в большинстве своем представлены активизированными формами (рис. 2). Они нарабатывают коллагеновые фибриллы. Канальцы шероховатого эндоплазматического ретикулаума расширены. Пластинчатый комплекс Гольджи увеличен, ядра и ядрышки гипертрофированы.

Данные ультраструктурные феномены со всей очевидностью свидетельствовали о том, что лечебная медикаментозная коррекция привела к адекватной гистобластической и органотипической ответной реакции тканей больного.

Следует особо подчеркнуть, что в соединительной ткани исследованных участков челюстно-лицевой области появляется большое количество клеток со светлы-

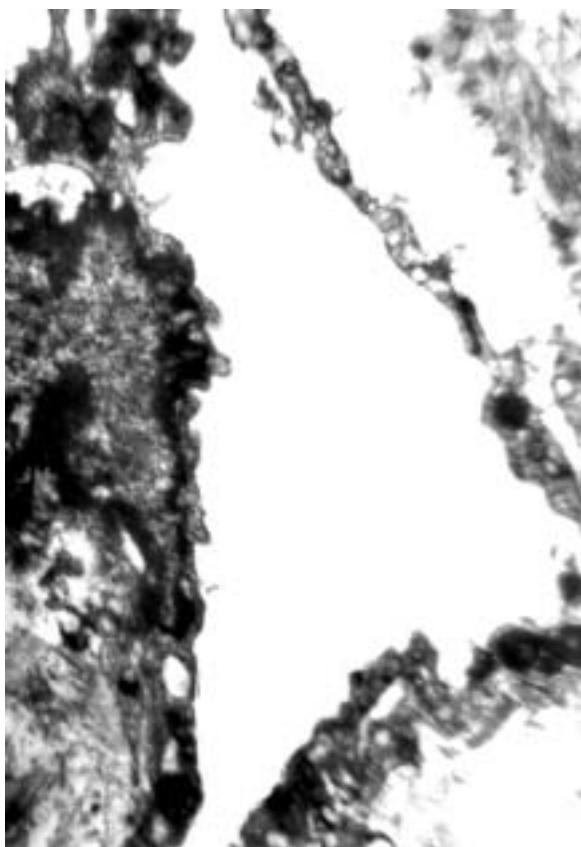


Рисунок 1. Ультраструктурное состояние гемокапилляра кожи шеи больного через 4 недели после проведения целенаправленной антиоксидантной терапии и коррекции регионарного кровотока. Увеличение: x 20500

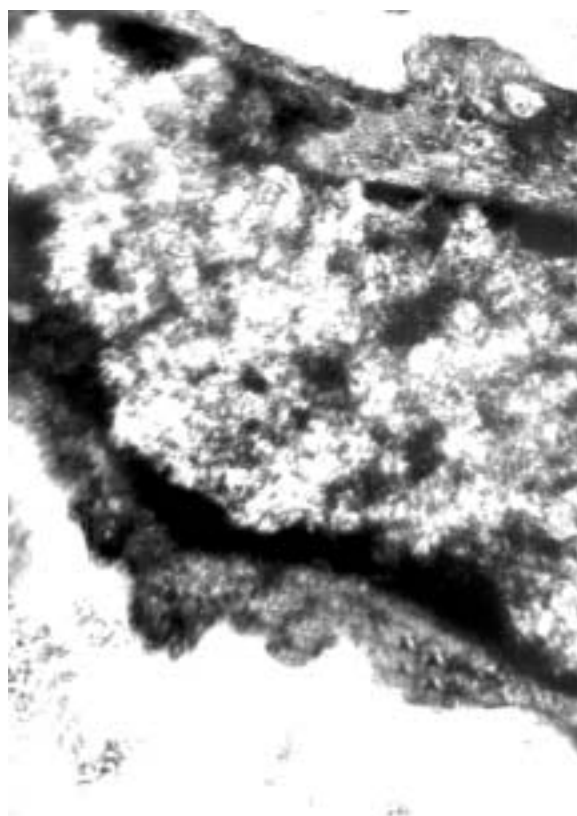


Рисунок 2. Активизированный фибробласт из области кожи шеи больного, получавшего в течение 4 недель целенаправленную антиоксидантную терапию и коррекцию регионарного кровотока. Увеличение: x 22000

ми ядрами, сравнительно узким ободком цитоплазмы, где сосредоточены свободные рибосомы.

Эти клетки локализуются преимущественно вокруг сосудов и могут быть расценены как бластные либо недифференцированные клетки, способные к пролиферации. Количество липидных включений в клетках соединительной ткани и эпителиоцитах значительно уменьшается, что подтверждается и результатами гистохимического выявления липофусцина.

Эндотелиальные клетки сохраняли близкую к норме ультраструктурную организацию. Сохранялась целостность базальной мембраны кровеносных капилляров (ее аморфного и фибриллярного компонентов). Структура коллагеновых волокон и основного аморфного вещества существенно не нарушалась. Значительно уменьшалась экстравазация плазмы и форменных элементов крови (диапедеза эритроцитов и тромбоцитов не обнаружено). Гранулы липофусцина и липосомы регистрировались нами лишь на самых ранних этапах наблюдений, а в отдаленные сроки они не определялись ни на световом, ни на электронно-микроскопическом уровнях.

При этом мембранные компартменты эпителиальных (рис. 3) и соединительнотканых клеток не имели существенных ультраструктурных повреждений. Доля малодифференцированных клеток при этом относительно невелика.

Ретроспективное сопоставление полученных нами морфологических данных с клиническим течением послеоперационного периода у обследованных больных показало, что у всех пациентов, где морфологически в исследуемых тканях были выявлены выраженные сосудистые, внутрисосудистые и внесосудистые изменения, а медикаментозная целенаправленная коррекция микроциркуляторных нарушений в предоперационном периоде не была проведена, использование местных тканей при первичной и отсроченной пластике послеоперационных дефектов сопровождалось гнойно-воспалительными осложнениями в ранах с некрозом перемещенных лоскутов расхождением краев раны.

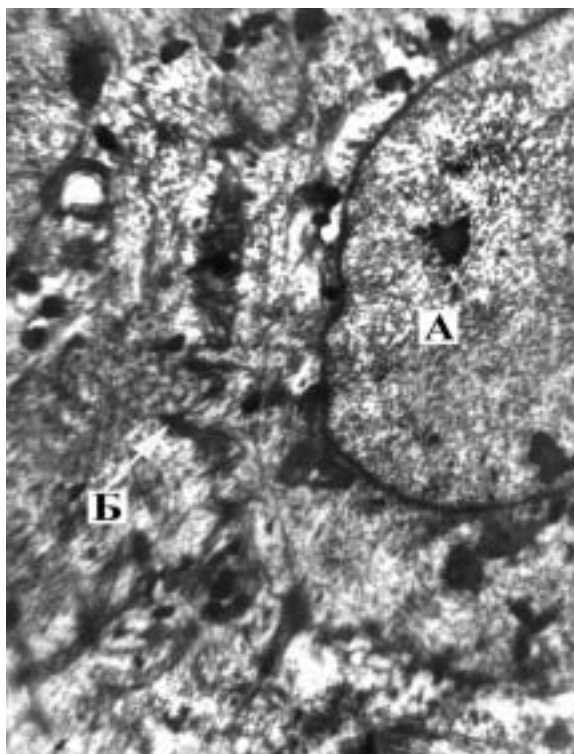


Рисунок 3. Кератиноциты базального слоя эпидермиса больного после проведения корректирующего лечения. А – ядро; Б – десмосомальные контакты. Увеличение: х 20500

Разработанные и морфологически обоснованные нами мероприятия по профилактике послеоперационных осложнений в ранах были апробированы при лечении 180 больных местнораспространенным раком органов полости рта в возрасте от 28 до 73 лет. Все эти больные были пролечены комбинированным методом, им были выполнены типичные, комбинированные и расширенно-комбинированные операции. Одновременно с хирургическим вмешательством на первичном очаге у 80 больных была выполнена одномоментная пластика послеоперационных дефектов мягких тканей полости рта с помощью сложных многослойных кожно-жировых или кожно-мышечных трансплантатов с осевым сосудистым рисунком.

Анализ клинических наблюдений показал, что использование этой методики предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных позволило существенно уменьшить количество послеоперационных гнойных осложнений в ранах и облегчить послеоперационный период после хирургического вмешательства. Так, после целенап-

равленной медикаментозной коррекции регионарного кровообращения и антиоксидантной терапии число послеоперационных гнойных осложнений в ранах составило 44,2% вместо 66% в контрольной группе больных, которым корректирующая медикаментозная и антиоксидантная терапия не проводилась.

Заключение

Проведенные исследования позволили морфологически обосновать, предложить и апробировать в клинике челюстно-лицевой хирургии Оренбургской государственной медицинской академии комплекс лечебных мероприятий, воздействующий, в первую очередь, на нормализацию в системе «микрососуды-соединительная ткань», а также предшествующие метаболические нарушения в тканях, сопряженные с опухолевым ростом.

В своей совокупности представленные материалы позволяют сформулировать ряд важных обобщений, крайне необходимых для оценки и прогнозирования репаративных потенциалов облученных тканей и возможностей их использования в реконструктивных и восстановительных операциях.

Полученные нами данные со всей очевидностью свидетельствуют о том, что после дистанционного облучения в тканях развиваются дегенеративные и деструктивные процессы, многие из которых необратимы без специальных профилактических мероприятий.

Установлено, что дистанционная гамма-терапия приводит к существенным наруше-

ниям тканевых и клеточных элементов, их ультраструктур, особенно сосудов микроциркуляторного русла, а также фибробластов и межклеточного вещества соединительной ткани. Изменения свойств крови и микроциркуляции, повреждения митохондриального аппарата, угнетение транскрипционно-трансляционного конвейера дестабилизируют процессы регенерации эпителиальных тканей и нарушают коллагеногенез.

Целенаправленная коррекция кровотока и антиоксидантная терапия на этапе предоперационной подготовки, во время выполнения расширенных комбинированных оперативных вмешательств, а также в раннем послеоперационном периоде, существенно улучшали структурно-функциональное состояние тканей кожи шеи в зоне локального лучевого воздействия, при этом создавались условия к адекватному осуществлению процессов регенерации.

В целом, следует отметить, что полученные нами данные могут быть использованы для разработки эффективных способов лечебной коррекции диспластических и дисрегуляторных процессов в облученных тканях. Они могут быть полезны для дальнейшего изучения механизмов репаративных гистогенезов в тканях, в зависимости от различных экзогенных и эндогенных факторов, в том числе в условиях воспаления, трансплантации, определения показаний для дифференцированного назначения препаратов с антиоксидантными свойствами.

Список использованной литературы:

1. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
2. Головин Д.И. Ошибки и трудности гистологической диагностики опухолей. – Л.: Медицина, 1982. – 304 с.
3. Жуковец А.Г., Залуцкий В.Г. Профилактика и лечение местных послеоперационных осложнений при пластических и реконструктивных операциях у больных опухолями головы и шеи // Материалы IV международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. СПб, 1999. – С. 60-61.
4. Матякин Е.Г., Кропотов М.А., Иванова О.В. и др. Профилактика гнойных осложнений после реконструктивно-пластических операций при раке слизистой полости рта // Современные технологии в онкологии. Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Т. I. – Ростов-на-Дону, – 2005. – С. 90-91.
5. Напалков М.П. Общая онкология. – Л.: Медицина, 1989. – 648 с.
6. Решетов И.В., Кравцов С.А., Маторин О.В. и др. Тромбозы микрососудистых анастомозов при реконструктивно-пластических операциях в онкологии // Проблемные ситуации в пластической, реконструктивной и эстетической хирургии и дерматокосметологии. / Тезисы докл. 1-ой Международной конференции. – М., 2004. – С. 81-82.
7. Millonig G. Advantages of a phosphate buffer for Os O4 solution in fixation // J. Appl. Physics. – 1961. – Vol. 32. – P. 1637 – 1638.
8. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high phae an electronopaque stain in electron opaque stain in electron microscopy / J. Cell. Biol. – 1963. – Vol. 17. – P. 208 – 212.