

**Резюме**

**ДО ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ  
ТОНКОКИШЕЧНИХ СВИЩІВ, ЩО НЕ  
СФОРМУВАЛИСЯ**

*Антонюк С.М., Ахрამеев В.Б., Плаксин  
Е.А., Тимофеев В.Д., Деревянко А.А.,  
Мартюшев Е.Е.*

Показано, що чим раніше починається кваліфіковане лікування хворих з свищами, що не сформувалися, тим краще і успішніше воно проводиться на подальших етапах. Діагностика кишкових свищів ґрунтується на ретельному вивченні анамнезу, даних зовнішнього огляду, встановлення факту виходження газів і вмісту кишки, дослідження свищуватого отвору і свищуватого ходу пальцем, зондування свищуватого каналу, а також включає визначення локалізації і структури свища, зв'язок його з тим або іншим органом, полягання периферичного відрізка кишки, несучої свищ. Самим інформативним методом діагностики кишкових свищів є рентгенологічний метод. Лікування починається з проведення консервативних заходів. Оперативне втручання виконується в середньому через 2-3 місяці. Основним методом оперативного втручання є циркулярна резекція кишки, несучої свищ.

Вживання комплексу лікувальних заходів, відмову від ранніх операцій дозволили понизити післяопераційні ускладнення з 38% до 16%, а летальність з 18% до 2,8%.

**Summary**

**DIAGNOSIS AND TREATMENT  
UNDEVELOPED INTESTINAL FISTULAS**

*Antonuk S.M., Akhrameev V.B., Plaxin E.A.,  
Timofeeyev V.D., Derevyanko A.A.,  
Martyushev E.E.*

In work presented the authors share their experience of 168 patients with intestinal fistulas of various aetiology treatment. The age of the patients under treatment was 17 - 73 years old. Diagnosis of intestinal of fistulas is based on careful study of case histories, external examination, and some additional researches. X-ray examination turned out to be the most informative diagnostic method. The treatment usually started with realisation of conservative measures, directed to the termination of intestinal losses, intoxication diminishing and liquidation, correction of electrolytes balance, etc. Surgery was performed in 2-3 months. The main operative intervention was resection of intestinal fistula area. The rate of postoperative complications was decreased from 38 % to 16 %, and fatalities rate from 18 % up to 2,8 %.

34

УДК 616-092:612.013.1:612.014.482:616.5

**НАРУШЕНИЕ ГОМЕОСТАЗА ПРИ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ  
ПОВРЕЖДЕНИЯХ КОЖИ**

**Звягинцева Т.В.**

*Харьковский государственный медицинский университет*

Сложная радиоэкологическая обстановка в мире и, особенно, в Украине, рост числа онкологических заболеваний, а следовательно и комплексных комбинированных методов лечения, 70-80 % из которых включают лучевую терапию, определяют актуальность проблемы лучевых повреждений кожи сегодня и в обозримом будущем. В связи с этим назрела необходимость в установлении общих и специальных механизмов нарушения гомеостаза в развитии местных лучевых повреждений кожи, в первую очередь, окислительно-антиоксидантного гомеостаза, иммунной системы, системы крови, что и составило цель исследования. При этом группой сравнения были

экспериментальные животные с механическим повреждением, где эволюционно сформировавшиеся восстановление гомеостаза является одним из древнейших, и улучшить (ускорить) который не под силу самым современным методам лечения.

**Материалы и методы.**

Экспериментальная часть исследования выполнена на 450 крысах линии Вистар массой 180-200 г. Опыты осуществлялись в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», с учетом норм Статуса Украинской ассоциации по биоэтике (1992), требований Европейской конвенции

по защите позвоночных животных, директив Совета Европейского экономического товарищества по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986).

Воспроизведение местных лучевых повреждений кожи проводилось путем однократного локального рентгеновского облучения области спины или задней конечности в дозе 70 Гр.

Кроме того, изучались местные лучевые реакции и повреждения кожи больных (45 пациенток), подвергшихся оперативному вмешательству. Исследованию подвергались биоптаты кожи, полученные во время операции по удалению рака молочной железы, у пациенток, которым проводилась предоперационная лучевая терапия как компонент комбинированного лечения. Все пациентки были распределены на три группы в соответствии с вариантами облучения. I вариант: однократное облучение в дозе 13 Гр; II вариант: фракционированное облучение патологического очага в суммарной общей дозе 13-34 Гр, длительность облучения 5 дней; III вариант: фракционированное облучение патологического очага в суммарной общей дозе 40-60 Гр, длительность облучения 4-4,5 недель.

Изучение показателей ПОЛ и антиоксидантной системы в плазме крови, эритроцитах и в коже, определение показателей периферической крови, исследование костного мозга экспериментальных животных проводили по стандартным методикам [1, 2, 3, 4]. Функциональная способность фагоцитов с определением фагоцитарного индекса – индекс Гамбургера (ИГ), фагоцитарного числа – индекс Райта (ИР), индекса переваривания (ИП) определяли по методу [5]. Морфологическое и гистохимическое изучение кожи в эксперименте и клинике осуществляли при окрашивании стандартных срезов гематоксилином-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, Шифф-йодной кислотой, а также на ДНК по Фельгену-Россенбеку и на РНК по Браше. Иммуноморфологическое исследование кожи пациентов проводили на парафиновых срезах, толщиной 5-6 мкм непрямым методом Кунса по методике Brosman [6]. Иммунные клетки дифференцировали с помощью моноклональных антител (МКА) к различным типам клеток, производства США (Chemicon), а также серии ИКО-НПО

Медбиоспектр. Типировали следующие клоны клеток: CD3, CD4, CD8, CD22, CD11b, клетки с HLA-Dr-антигеном. Клетки-носители IgM, IgA, IgG и C-3 фракции комплемента определяли прямым методом Кунса с люминесцирующими антисыворотками (производство НИИ им. Гамалеи, г. Москва). Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с использованием светофильтров: ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3.

### **Результаты собственных исследований и их обсуждение.**

Показано, что развитие раневого процесса, вызванного механическим и радиационным воздействием, сопровождается активацией процессов ПОЛ в очаге повреждения и периферической крови. При действии механического фактора возрастание содержания первичных - диеновые конъюгаты и вторичных, ТБК-активных продуктов ПОЛ носит кратковременный, а конечных - основания Шиффа – эпизодический характер, наблюдаясь в основном на протяжении воспалительной фазы раневого процесса. При радиационном воздействии отмечается прогрессирующая активация ПОЛ в очаге и периферической крови, начинающаяся в доклинической стадии и достигающая апогея ко времени формирования язвы. При этом увеличивается содержание не только первичных и вторичных продуктов ПОЛ, но и конечных по сравнению с обнаруженным после механического воздействия в соответствующие сроки, что свидетельствует о переходе процесса в разряд необратимых [7, 8]. Примечателен тот факт, что в отличие от механического повреждения активация процессов ПОЛ носит распространенный характер, в пользу чего свидетельствует возрастание продуктов ПОЛ в зоне, не попавшей в поле облучения, но непосредственно к ней прилегающей. Показатели ПОЛ в периферической крови у животных после радиационного воздействия также выше, чем после механического, еще в латентном периоде, и остаются на высоком уровне до конца наблюдения, т.е. в периоды, сухой, влажной десквамации, формирования язвы. Увеличение содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ характеризуется двуфазностью, причем вторая фаза оказывается интенсивнее.

Установлено, что активность АО ферментов при механическом и лучевом повреждении в очаге и периферической крови носит качественно различный характер: отмечается их активация вследствие механического воздействия и угнетение - вследствие лучевого.

Существенно, что кинетика показателей ПОЛ и АО-ферментов в периферической крови повторяет таковую в очаге, но оказывается длительнее и с большей амплитудой колебаний, как при лучевом, так и механическом воздействии. Это подкрепляет данные о стрессовом характере локальных воздействий и об аварийном выбросе антиоксидантов в кровь [7].

Далее был подвергнут уточнению вопрос об источниках увеличенного образования активных форм кислорода при лучевом повреждении.

Как и следовало ожидать, развитие раны вследствие механического повреждения сопровождалось характерной для воспаления аккумуляцией лейкоцитов в очаге с доминированием в воспалительном инфильтрате на 1-е сут после нанесения раны полиморфноядерных лейкоцитов, а затем, на 3 и 7-е сут, - макрофагов.

Лейкоцитарная реакция кожи на облучение отличается крайней скудностью. Некоторое количество макрофагов и нейтрофилов обнаруживается лишь через неделю после облучения. Негустой инфильтрат (макрофаги, лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты) с доминированием макрофагов обнаруживается на 15 - 21-е сут.

Абсолютное количество лейкоцитов периферической крови снижается в обеих группах через сутки, оставаясь на низком уровне в течение 3-х сут у крыс, подвергнутых механическому воздействию; у облученных животных лейкопеническая фаза продолжается до конца исследования. При этом лейкопения развивается в основном за счет уменьшения количества лимфоцитов и, в меньшей степени, - моноцитов. Число нейтрофилов находится в пределах физиологических колебаний, исключая 3-и сут у облученных крыс, когда отмечается снижение количества сегментоядерных нейтрофилов.

В обеих группах динамика показате-

лей фагоцитарной активности нейтрофилов имеет фазный характер и во многом схожа. Ранний этап лейкопенической фазы (3-и сут) совпадает по времени со снижением ИГ и ИР, и одновременным увеличением ИП, особенно у облученных животных, что может отражать компенсаторную реакцию на снижение количества фагоцитов и временное падение поглощающей активности; ИР в обеих группах на 7-е сут имеет тенденцию к увеличению, а на 15-е сут - возвращается к показателям, близким к исходному уровню.

Имеет место связь динамики фагоцитарной реакции и активации процессов ПОЛ при ране, возникшей в результате механического повреждения. Активация ПОЛ наблюдается в воспалительной стадии раневого процесса и в целом отвечает классической картине активации свободнорадикальных процессов при воспалении.

Как уже указывалось, очаг лучевого воспаления отличается скудностью лейкоцитарной инфильтрации. Однако картина лучевого воспаления была бы далеко неполной при изучении только периферического звена системы крови - лейкоцитов очага и лейкоцитарной реакции периферической крови, - без учета центрального звена - костномозгового кроветворения.

Кинетика общего количества клеток (ОКК) в костном мозге различна при лучевом воздействии и при механическом повреждении. Эти различия особенно проявляются в 1-е сут: ОКК при радиационном повреждении в 2,9 раза ниже, а при механическом - в 1,4 раза выше исходных значений. В дальнейшем у животных обеих групп отмечалось снижение ОКК, однако степень уменьшения гораздо выраженнее при лучевом воздействии. К 30-м сут ОКК в костном мозге восстанавливается у крыс с механическим повреждением и продолжает снижаться - при радиационном. Более мощное и длительное снижение ОКК в ответ на локальное облучение участка кожи, очевидно, связано со спецификой лучевого фактора, для которого кроветворная ткань является одной из главных мишеней, во всяком случае, при тотальном облучении.

Определенное сходство отмечается при сопоставлении изменений различных ростков гемопоэза. Характерно развитие

гиперплазии миелоидной ткани в ответ на механическое и радиационное воздействие, увеличение количества недифференцированных, ретикулярных клеток, активация в целом гранулоцитопоэза. Однако, необходимо отметить две особенности. Первая: в тех случаях, когда изменения носят качественно подобный характер, имеется разница в количественных характеристиках – изменения у облученных животных имеют большую амплитуду сравнительно со сдвигами показателей гемопоэза после механического повреждения. Вторая особенность касается качественных изменений. У крыс с механической раной имеют место фазовые изменения количества ретикулярных клеток, недифференцированных бластов, делящегося-созревающего пула гранулоцитов (миелобласты, промиелоциты, миелоциты). Причем вторая фаза изменений отмечается на 7 – 15 – 30-е сут и оказывается гораздо мощнее первой, наблюдающейся в первые сутки. При локальном облучении вторая фаза отсутствует. После первого подъема, обычно более выраженного, чем при механическом повреждении, следует спад. На стадиях дифференцировки нейтрофилов отмечается более существенное усиление гранулоцитопоэза у крыс после нанесения механической раны. Активация гранулоцитопоэза на стадиях делящегося-созревающего пула и сегментоядерных нейтрофилов в результате местного облучения сочетается со снижением количества метамиелоцитов и палочкодерных форм, что, скорее всего, отражает нарушение способности клеток к дифференцировке.

Установлено резкое угнетение лимфопоэза при местном облучении и фазовое уменьшение количества лимфоидных элементов при механическом повреждении. Выраженное угнетение лимфопоэза при местном облучении во многом соответствует таковому при тотальном облучении и объясняется первоочередным поражением лимфоидной ткани. Определенный вклад в уменьшение количества лимфоидных клеток вносит и усиление плазматизации лимфоцитов, что было обнаружено и при механическом повреждении. Наряду с увеличенным количеством плазматических клеток на 3-и сут (как и при механическом повреждении), характерной особенностью

лучевого повреждения является пикообразное повышение количества плазматических клеток на 30-е сут, что объясняется, скорее всего, развитием иммунной реакции на аутоантигены, которые образуются в ходе разрушения поврежденных радиацией тканей. Усиленная плазматизация лимфоцитов, похоже, является универсальной неспецифической реакцией живого организма на любое повреждение, поскольку обнаруживается и у человека в ответ на самые различные по этиологии повреждающие воздействия [9].

Таким образом, как механическое, так и местное лучевое воздействия вызывают выраженные изменения гемопоэза. Эти изменения в ряде случаев носят подобный характер, а разница касается преимущественно количественных характеристик: изменения у облученных животных имеют большую амплитуду по сравнению со сдвигами после механического повреждения. Этот факт особенно важен, так как указывает на весомый вклад неспецифической компоненты в реакции системы крови на механическое и радиационное повреждение. Можно предположить, что основу изменений гемопоэза при лучевом повреждении составляет воспалительная реакция, на которую накладываются специфические эффекты ионизирующего излучения. Одной из главных мишеней для последнего, как известно, и служит система крови. Сочетание этих эффектов и приводит к усугублению наблюдаемых сдвигов при развитии местного радиационного поражения и сравнительно быстрому истощению компенсаторных возможностей кроветворной ткани.

Установлено, что у всех пациенток различий в иммуноморфологическом состоянии облученной кожи в зависимости от локализации опухоли молочной железы не выявлено, но фиксируются различия между необлученной и облученной кожей.

Через сутки после однократного лучевого воздействия в дозе 13 Гр, когда клинически определяется эритема, отмечают утолщение эпидермиса вследствие повышения пролиферативной активности эпидермоцитов базального слоя, опустошенная цитоплазма меланоцитов, активация эндотелия сосудов МЦР дермы. Отмечается некоторое обогащение эпидер-

миса лимфоидными элементами, преимущественно Т-клетками: CD3, CD4, CD8, тогда как CD22, плазматические клетки с IgG и IgM, макрофаги - единичны. Базальная мембрана эпидермиса местами теряет четкость, на ней обнаруживается отложение IgG. В дерме интенсивность клеточной реакции также усиливается. При этом возрастает количество CD3, CD4, CD8, CD22, популяции макрофагов CD11b. Как и в неповрежденной коже, среди плазматических клеток большинство составляли клетки с IgG и IgM. Не определяются клетки с HLA-Dr-антигеном, плазмоциты с IgA и C3 - фракцией комплемента. Патологические изменения в более глубоких слоях дермы, в эпителии придатков кожи не обнаружены.

В случаях дробно-протяженного облучения в суммарной поглощенной дозе 13-34 Гр, в период эритемы, наряду с пролиферацией эпидермиса, обнаруживаются явления дистрофии эпидермоцитов. Характер инфильтрации во втором варианте не отличается от обнаруженного после однократного облучения, за исключением отложения IgG и, реже, IgM не только на мембранах эпидермиса, но и на мембране сосудов микроциркуляторного русла.

При использовании дробно-протяженного облучения с большими суммарными поглощенными дозами - 40-60 Гр - и продолжительным периодом облучения - в течение 45-52 дней, - в случаях развития лучевых повреждений кожи в виде сухой и влажной десквамации, особенностью является угнетение иммунных реакций как в эпидермисе, так и в дерме. Периваскулярный макрофагально-лимфоцитарный инфильтрат скудный. При этом характер клеточной инфильтрации не меняется, но интенсивность ее резко уменьшена. Этот вариант, таким образом, совпадает с вариантом декомпенсации при дробно-протяженном облучении в более низких дозах, и клинически эти варианты расцениваются как допустимые лучевые реакции.

Анализ проведенных исследований позволяет заключить, что ионизирующее излучение (рентгеновское, гамма-облучение), применяемое локально у разных биологических видов (человек, экспериментальные животные), в различных режимах, вызывают в целом закономерные взаимо-

обусловленные изменения в коже как повреждающего, так и компенсаторного характера. Адаптогенные, компенсаторные, возможности кожи достаточно разнообразны и мощны, но в разной степени выражены у отдельных индивидуумов или особей. Именно они обуславливают индивидуальную, пеструю гистологическую картину лучевых поражений кожи, разную степень выраженности этих поражений в ответ на одинаковую дозу ионизирующего излучения.

Суммируя результаты собственных исследований, можно резюмировать что при местных лучевых повреждениях кожи, включая самые тяжелые, срабатывает общая стереотипная реакция на повреждение, что отчетливо проявляется на организменном уровне. В результате нарушения принципов последовательности и каскадности в достижении цели формируется ауторегуляторная самоподдерживающаяся система "порочный круг". В ответе организма на местное лучевое воздействие наиболее характерные отклонения в процессе заживления развиваются непосредственно в очаге. Инфильтративный и пролиферативный компоненты воспалительной реакции подавлены, альтеративный - усилен. С этой точки зрения становится понятно, почему назначение применяемых противовоспалительных средств не дает ожидаемых результатов или дает отрицательный эффект.

Исходя из полученных нами данных положительный эффект могут дать мероприятия, которые уменьшили бы усиленный альтеративный компонент, связанный с деэнергизацией мембран, выходом гидролаз, нормализовали бы активность последних, привлекли бы в очаг фагоциты, стимулировали бы местное крово- и лимфообращение, восстановили бы межклеточные взаимодействия, иммунный гомеостаз.

#### Список литературы

1. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Под ред. профессора А.И. Карпищенко // Санкт-Петербург.: Интермедика, 1997. - С. 48-52.
2. Львовская Е.И., Волчегорский И.А. Спектрофотометрическое определе-

- ние конечных продуктов перекисного окисления липидов //Вопр.мед.хим. – 1991. - №2.- С. 37-39.
3. Королюк М.Н., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. - №1. – С.16-18.
  4. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопр. мед. химии. – 1990. - №2. – С.88-91
  5. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. – К.: Здоровье, 1978. – 160с.
  6. Brosman M. Immunofluorescence formal-parafinovego materialu // Cs.patol. –1979. - V 15, №4. – P.215-220.
  7. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. / Под ред. Ю.А. Зозули. – К.: Чернобыль-интеринформ, 1997. – 420 с.
  8. Рентгеновское и  $\gamma$ -излучение при взаимодействии с биологическими объектами. Т.В. Звягинцева. «Квантово-биологическая теория» под общей ред. проф. В.В. Бойко и проф. М.А. Красноголовцева. Х.: Факт, 2003. — С. 408-499.
  9. Груздев Г.Н. Острый радиационный остномозговой синдром. – М.: Медицина, 1988. –144с.

### Резюме

#### ПОРУШЕНИЯ ГОМЕОСТАЗУ ПРИ МІСЦЕВИХ ПРОМЕНЕВИХ ПОРАЖЕННЯХ ШКІРИ

*Звягинцева Т.В.*

В експерименті на піддослідних тваринах вивчено розвиток ранового процесу, який обумовлений механічним та радіаційним впливом, а також досліджені місцеві променеві реакції і ушкодження шкіри хворих, що були зазнали оперативне втручання з приводу бластоматозних змін. Відмічено, що розвиток ранового процесу, який викликаний механічним і радіаційним діям, супроводжується активацією процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у вогнищі ушкодження і периферійної крові. На

відміну від механічного ушкодження активація процесів ПОЛ при радіаційному ураженні носить розповсюджений характер. Відмічено якісно відмінний характер щодо активності вивчених ферментів: відмічена їх активація внаслідок механічного впливу та пригнічення – в наслідок променевого. За результатами роботи уточнено джерело збільшення утворення активних форм кисню при променевому ураженні. Запропоновані до розглядання заходи, що зменшують посиленій альтернативний компонент, пов'язаний з деенергізацією мембран, виходом гідролаз, нормалізацією їхньої активності, залучення в вогнище фагоцитів, стимуляцією місцевого крово- та лімфообігу, відновленням міжклітинних взаємодій, імунного гомеостазу.

### Summary

#### INFRINGEMENT OF THE HOMEOSTASIS AT LOCAL RADIAL DAMAGES OF SKIN

*Zviagintseva T.V.*

On the basis of experimental data they have learnt the development of wound process caused by mechanical and radiating influence, and also local radial reactions and damages of skin of the patients underwent to surgery concerning available blastomatous changes. It has been marked that the development of wound process caused by mechanical and radiating influence is accompanied by activation of lipid peroxidation processes in the focus of damage and peripheral blood. As against mechanical damage activation of lipid peroxidation processes at radiating one is widespread. They have marked qualitatively different character in activity of the investigated enzymes: their activation owing to mechanical influence and oppression - owing to radial takes place. By the results of the work done the source of the increased formation of oxygen active forms has been specified at radial damage. The actions reducing amplified alternative component, connected with deenergization of membranes, an output of hydrolases, normalization of their activity, attraction in the focus of phagocytes, stimulation local blood circulation and flow of lymph, restoration of intercellular interactions, immune homeostasis have been offered to consideration.