



ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ У КРЫС*

Янова О.Б.¹, Васнев О.С.¹, Трубицына И.Е.¹, Юдаков Д.В.², Смирнова А.В.¹

¹ ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

² Городская клиническая больница № 60, Москва

Янова Оксана Борисовна

E-mail:

РЕЗЮМЕ

Выполнена экспериментальная работа на крысах серии Вистар с целью уточнить характер поражений слизистой оболочки пищевода при воздействии на нее содержимого тонкой кишки после гастрэктомии с формированием эзофагоэнтероанастомоза и оценить риск развития дисплазии и неоплазии слизистой оболочки пищевода. Макроскопическая и микроскопическая оценка результатов проводилась через 40 недель после операции. Были выявлены хронические воспалительные изменения слизистой пищевода — эзофагит, эрозии, язвы, а также признаки дисплазии умеренной и высокой степени.

SUMMARY

The experimental work was performed on rats Wistar series. The aim is to clarify the nature of the mucosa of the esophagus under the influence of the contents of small intestine after gastrectomy with the formation of esophago enteroanastomosis and evaluate the risk of esophagus mucose dysplasia and neoplasia development. Macroscopic and microscopic evaluation of the results was carried out 40 weeks after surgery. Chronic inflammatory changes in the esophageal mucosa — esophagitis, erosions, ulcers, and mild and high-grade dysplasia were revealed.

Keywords: esophagus, mucose, gastrectomy

ВВЕДЕНИЕ

Ранние наблюдения у пациентов после гастрэктомии подтверждают, что возникновение эзофагита связано с регургитацией дуоденального содержимого в пищевод [1–3]. При этом по настоящее время нет однозначного мнения о риске развития метаплазии, дисплазии и неоплазии слизистой пищевода у больных после гастрэктомии на фоне рефлюкс-эзофагита. Такая ситуация объясняется отсутствием масштабных клинических исследований этого вопроса у больных в отдаленные сроки после гастрэктомии. Однако существуют некоторые экспериментальные работы, поставившие перед собой цель определить

характер повреждения пищевода при воздействии содержимого тонкой кишки.

В 1933 году по результатам экспериментальной гастрэктомии у крыс были опубликованы сообщения о наличии утолщения пищевода [4].

В 1993 году была выполнена гастрэктомия крысам с целью изучить патологическое действие дуоденального содержимого на слизистую оболочку пищевода. Были сделаны выводы, что развитие рефлюкс-эзофагита предшествует формированию кишечной метаплазии слизистой оболочки пищевода [5]. Примерно в это же время были предложены и другие модели получения рефлюкс-индуцированных неоплазий слизистой оболочки пищевода с применением канцерогенов [6; 7]. При применении

канцерогенов в эксперименте было показано, что на фоне дуодено-эзофагеального рефлюкса рак пищевода развился у половины оперированных животных [8]. Развитие неоплазии в подобных работах было получено уже через 16 недель после операции. Недостатком такого рода работ является то, что на фоне приема канцерогенов, ускоряющих рост опухоли у животных, развивались опухоли не только в пищеводе, но и в других органах и тканях. Соответственно судить об истинном риске развития дисплазии и неоплазии слизистой оболочки пищевода на фоне приема канцерогенов не совсем корректно.

Цель работы — оценить патологическое воздействие дуоденального рефлюкса на слизистую оболочку пищевода у лабораторных крыс после выполнения гастрэктомии с наложением эзофагоэноанастомоза в отдаленные сроки после операции без использования канцерогенов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прооперировано 6 лабораторных крыс серии Вистар (выполнена гастрэктомия с формированием эзофагоэнтероанастомоза на приводящей петле без межкишечного анастомоза), весом около 250 г. Сроки наблюдения за животными после операции составили не менее 40 недель.

Ход операции. Под эфирным наркозом верхне-средне-срединным доступом вскрывают брюшную полость. Мобилизацию желудка производят по большой и малой кривизне с поэтапным лигированием питающих сосудов (капрон № 3), затем отсекают от 12-перстной кишки тотчас ниже привратника. Культю 12-перстной кишки герметизируют обвивным швом монакрилом 5–0 и кистетным швом той же нитью (рис. 1 на цветной вклейке). В 4 см от связки Трейтца на тощей кишке производят энтеротомию 3 мм. Пищевод пересекают по задней стенке тотчас за преджелудком, далее производят наложение эзофагоэнтероанастомоза отдельными узловыми швами нитью этилон 6–0 сначала задней стенки пищевода, далее после отсечения желудка от пищевода производят сшивание передней стенки пищевода с тощей кишкой (всего 7–8 швов) (рис. 2–4). Производят контроль гемостаза и послойное ушивание операционной раны. Для профилактики гнойных осложнений вводят 0,5 мг цефсона внутривнутрибрюшинно.

Крысы со вторых суток после операции получали стандартный корм и питьевую воду. Через 40 недель крысы были умерщвлены с использованием эфирного наркоза. После вскрытия выделен органо-комплекс, включающий пищевод от глотки до анастомоза, включая приводящую и отводящую петли тонкой кишки. Проводилась макроскопическая оценка комплекса и подготовка препаратов для микроскопического исследования.

Перед вскрытием все крысы были взвешены — вес 220–230 г. Подкожная жировая клетчатка

отсутствует, сальники брюшной полости и паранефральная клетчатка также отсутствуют (рис. 5, 6). В области анастомоза припаяны лепестки печени и петли тонкой кишки. Приводящая петля немного расширена, заполнена желтой желчью.

После выделения комплекса пищевод + отводящая петля тонкой кишки + приводящая петля тонкой кишки произведена эзофаготомия и макроскопическая оценка препарата. У всех животных в дистальном отделе стенки пищевода утолщены, слизистая бугристая, в проксимальном отделе пищевода макроскопических изменений нет (рис. 7).

Морфологические изменения в стенке пищевода и зоне анастомоза у животных были однотипными.

Уже в проксимальном отделе пищевода определяются морфологические признаки хронического эзофагита (рис. 8), вызванного воздействием содержимого тонкой кишки на слизистую пищевода вследствие развития рефлюкса.

В средней трети пищевода определялись более выраженные изменения. Морфологически определяются хронические эрозии (рис. 9) и хронические язвы (рис. 10), слизистая представлена многослойным плоским эпителием с участками гиперкератоза, явлениями дискератоза (рис. 11), умеренным акантозом и участками базальноклеточной регенерации (рис. 12).

Максимально выраженные воспалительные изменения обнаружены в дистальной части пищевода и области анастомоза. Имеются хронические язвы в зоне анастомоза (рис. 13) и в дистальном отделе пищевода (рис. 14), глубина которых достигает мышечного, а у одного животного даже серозного слоя.

Помимо выраженных воспалительно-деструктивных изменений пищевода и зоны анастомоза были выявлены признаки дистопии. У всех животных определялись бруннеровы железы в подслизистом слое тощей кишки у зоны анастомоза, которые специфичны для двенадцатиперстной кишки (рис. 15), и «наползание» кишечного эпителия на плоский эпителий пищевода в дистальном отделе пищевода, что макроскопически могло быть расценено как кишечная метаплазия (рис. 16).

У крыс проживших не менее 40 недель после гастрэктомии, были выявлены признаки дисплазии эпителия средней (рис. 17) и тяжелой (рис. 18) степени.

У одного животного были обнаружены участки многослойного плоского ороговевающего эпителия на уровне подслизистого слоя, внутреннего слоя мышечной оболочки, формирующие солитарные кистозные образования, выстланные неравномерно уплощенным



многослойным плоским эпителием, полость заполнена слоистыми эозинофильными кератиновыми массами (рис. 19).

Вышеописанная микроскопическая картина соответствует эпидермальной кисте, которая также обладает определенным неопластическим потенциалом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Щелочной рефлюкс в пищевод содержимого тонкой кишки после выполненной ранее гастрэктомии приводит к развитию хронического воспаления в пищеводе с образованием хронических эрозий и язв и поддерживает прогрессирование этих

изменений. Также были получены данные о развитии диспластических изменений в пищеводе на фоне хронического воспаления, с потенциальной возможностью развития неоплазии. По-видимому, для развития неоплазии без воздействия канцерогенов необходимо продлить сроки наблюдения за оперированными животными. Описанная микроскопическая картина наличия плоского эпителия пищевода под цилиндрическим кишечным эпителием, по-видимому, является отражением определенных компенсаторных механизмов в ответ на воздействие содержимого тонкой кишки и требует дальнейшего изучения злокачественного потенциала таких изменений в пищеводе после гастрэктомии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pontes J.F., Polak M. Total gastrectomy; physiopathology, symptomatology and medical management // *Gastroenterologia*. — 1956. — Vol. 85. — P. 80–97.
2. Helsing N.Jr. Oesophagitis following total gastrectomy: a follow-up study on 9 patients 5 years or more after operation // *Acta Chir. Scand.* — 1960. — Vol. 118. — P. 190–201.
3. Kelly W.D., MacLean L.D., Perry J.F. et al. A study of patients following total and near-total gastrectomy // *Surgery*. — 1954. — Vol. 35. — P. 964–982.
4. Maison G.L., Highstone W.H., Mayka J. et al. Anemia following gastrectomy in rat // *Am J Pathol.* — 1933. — Vol. 105. — P. 69–70.
5. Seto Y., Kobori O. Role of reflux oesophagitis and acid in the development of columnar epithelium in the rat oesophagus // *Br. J. Surg.* — 1993. — Vol. 80. — P. 467–470.
6. Attwood S.E., Smyrk T.C., DeMeester T.R. et al. Duodeno-esophageal reflux and the development of esophageal adenocarcinoma in rats // *Surgery*. — 1992. — Vol. 111, № 5. — P. 503–510.
7. Miwa K., Segawa M., Takano Y. et al. Induction of esophageal and forestomach carcinomas in rats by reflux of duodenal contents // *Br. J. Cancer*. — 1994. — Vol. 70. — P. 185–189.
8. Fein M., Peters J.H., Chandrasoma P. et al. Duodeno-esophageal reflux induces esophageal adenocarcinoma without exogenous carcinogen // *J. Gastrointest. Surg.* — 1998. — Vol. 2, № 3. — P. 260–268.

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ

**ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА
ПОСЛЕ ГАСТРОЭКТОМИИ У КРЫС**

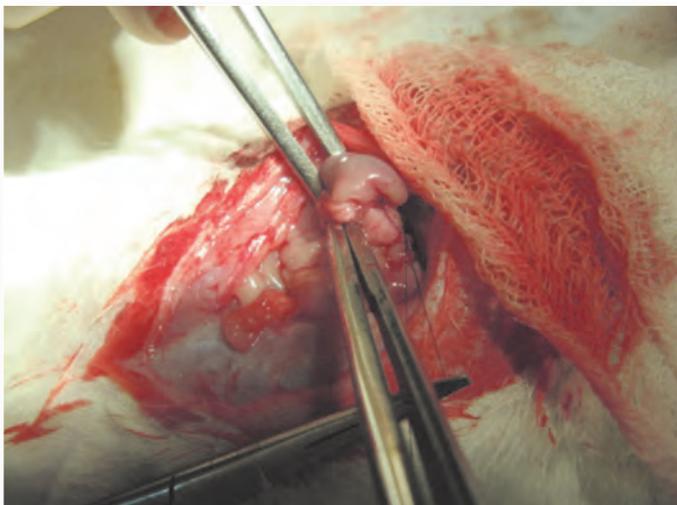


Рис. 1. Формирование культи двенадцатиперстной кишки.



Рис. 2. Гастрэктомия после лигирования сосудов желудка.

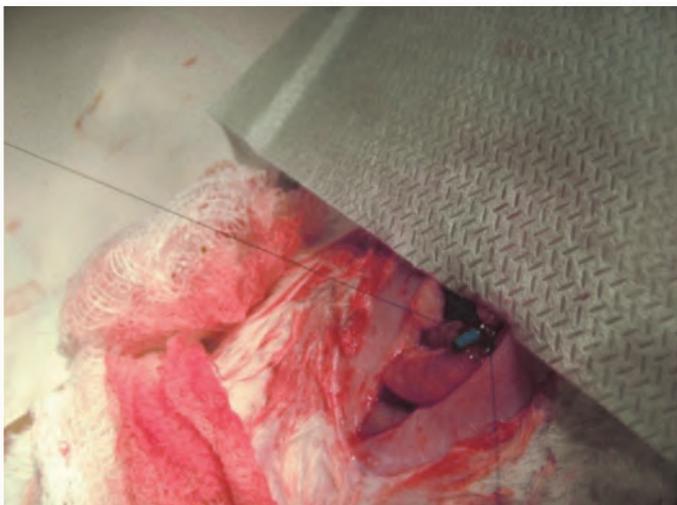


Рис. 3. Формирование эзофагоанастомоза на мягком зонде.

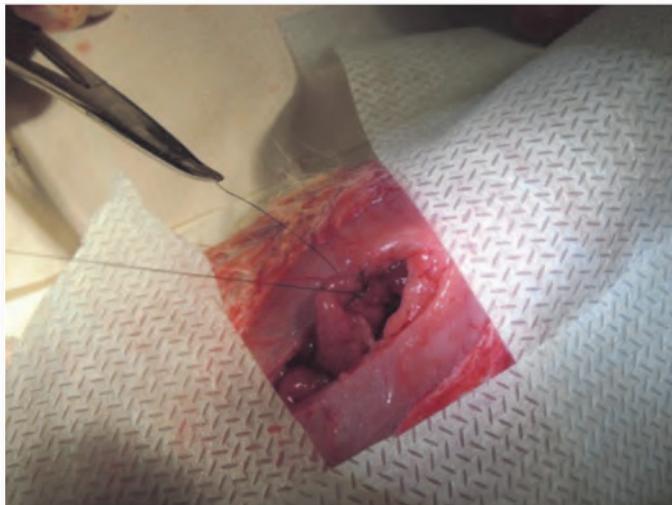


Рис. 4. Окончательный вид эзофагоэнтероанастомоза.



Рис. 5. Животное через 40 недель истощенное, сальники отсутствуют.

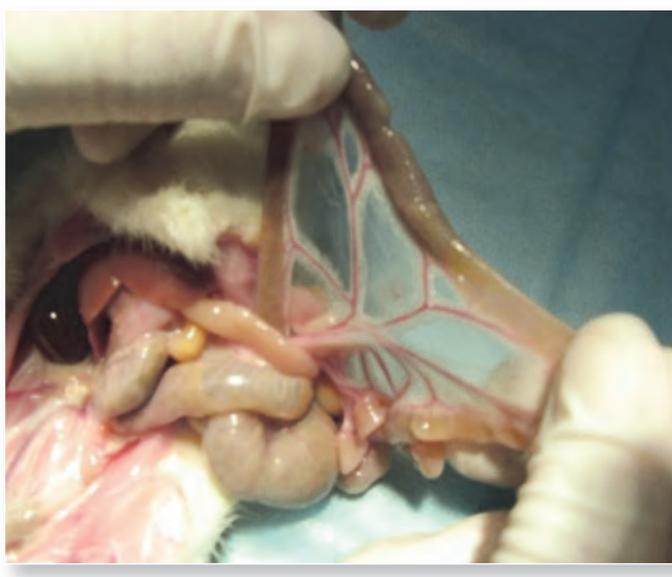


Рис. 6. Отсутствие жировой ткани брыжейки.

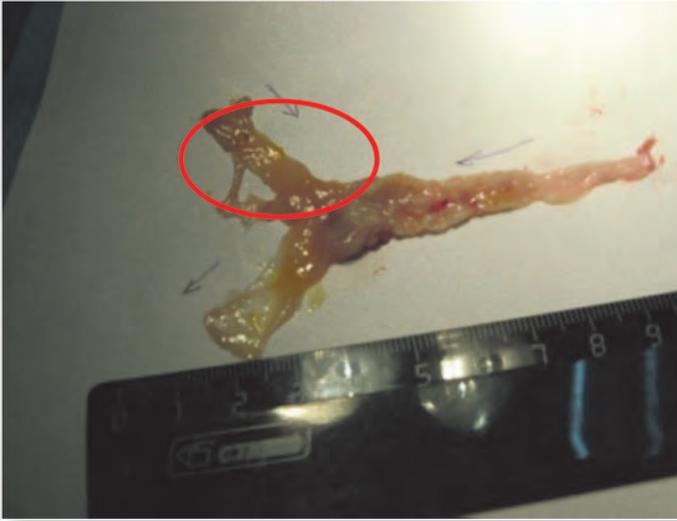


Рис. 7. Комплекс пищевод + отводящая петля тонкой кишки + приводящая петля тонкой кишки. Утолщенная и бугристая слизистая терминального отдела пищевода.

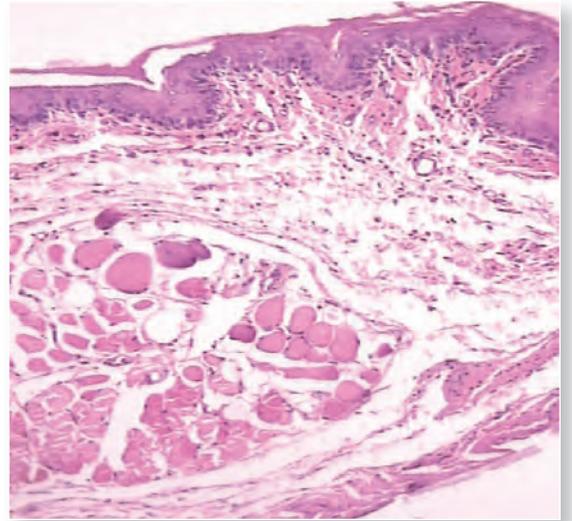


Рис. 8. Хронический эзофагит в проксимальном отделе пищевода.

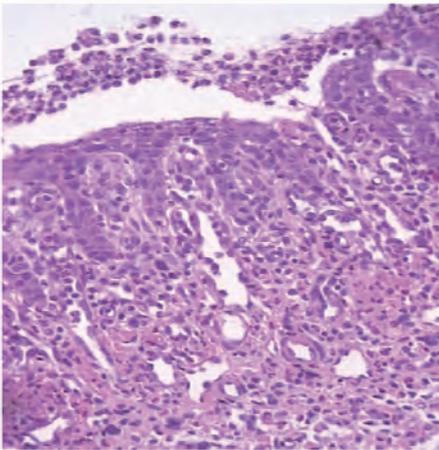


Рис. 9. Хроническая эрозия в средней трети пищевода.

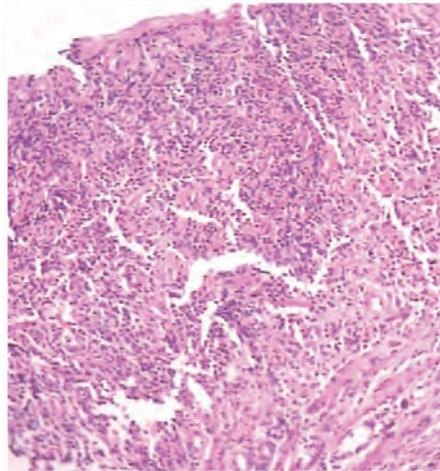


Рис. 10. Хроническая язва в стадии рубцевания в средней трети пищевода.

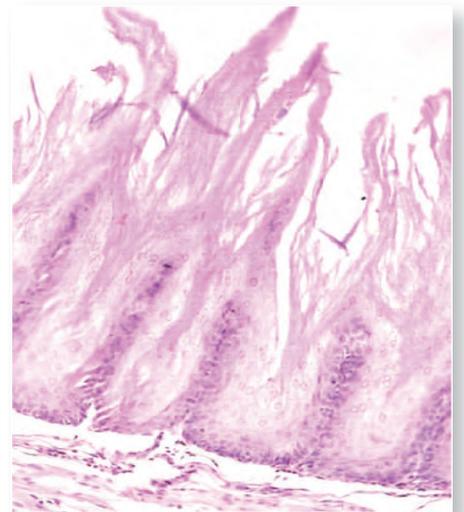


Рис. 11. Гиперкератоз и паракератоз слизистой оболочки средней трети пищевода.

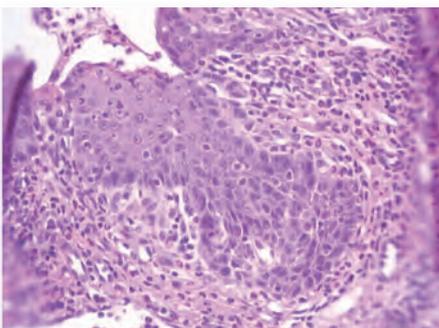


Рис. 12. Базальноклеточная пролиферация эпителия.

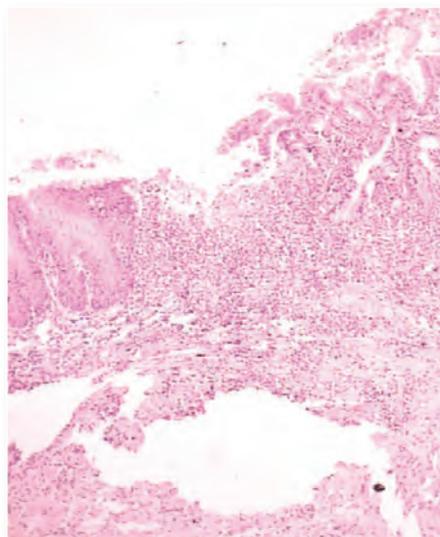


Рис. 13. Хроническая язва в зоне анастомоза (морфологически — язва тощей кишки).

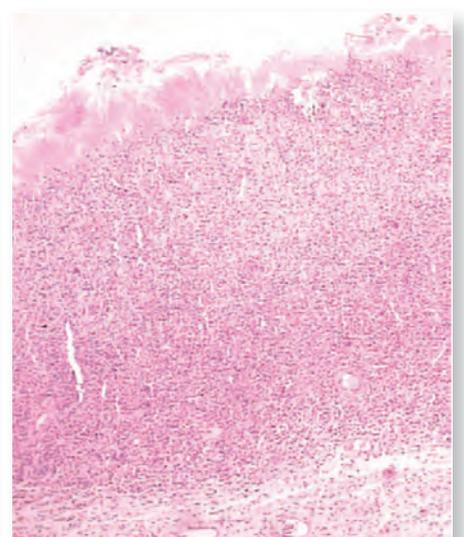


Рис. 14. Хроническая язва с фибриноидным некрозом.

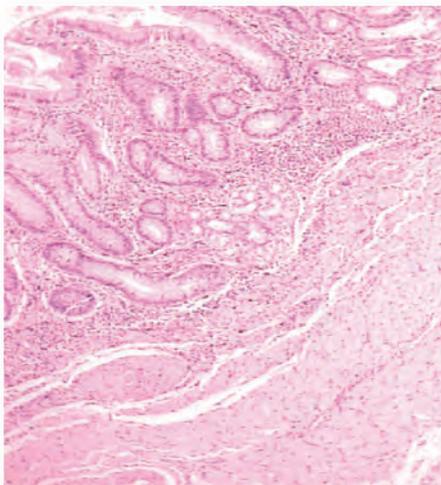


Рис. 15. Группа дуоденальных желез в тощей кишке (железы фрагментированы и представлены отдельными скоплениями, разделенными прослойками грануляционной, фиброзной ткани).

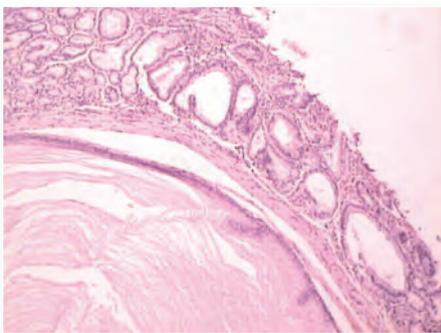


Рис. 16. Тонкокишечный, кистозно измененный эпителий крипт, под которым располагается плоский эпителий пищевода.

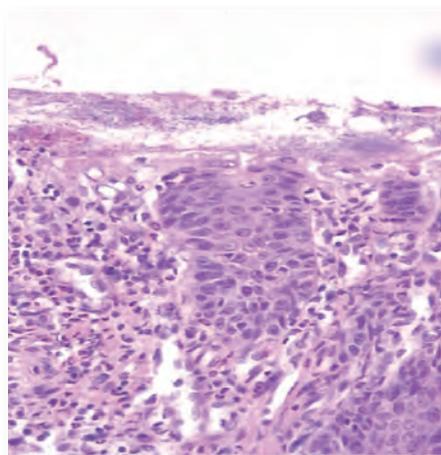


Рис. 17. Участок плоского эпителия с умеренной дисплазией.

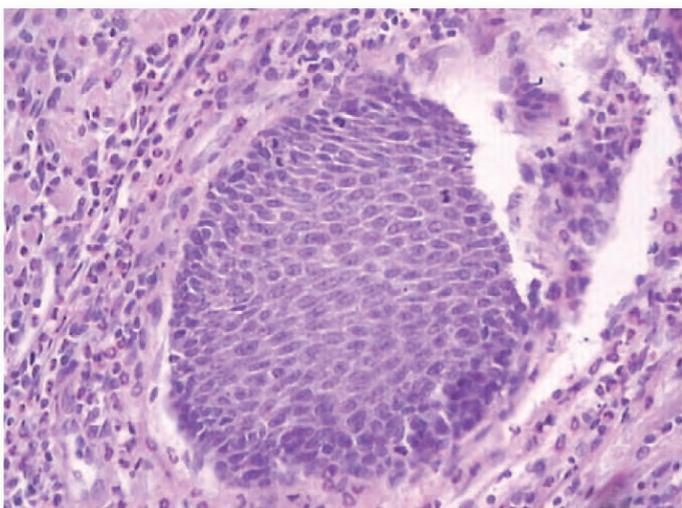


Рис. 18. Участок выраженной дисплазии эпителия (митозы в разных фазах, кольцевидные ядра).

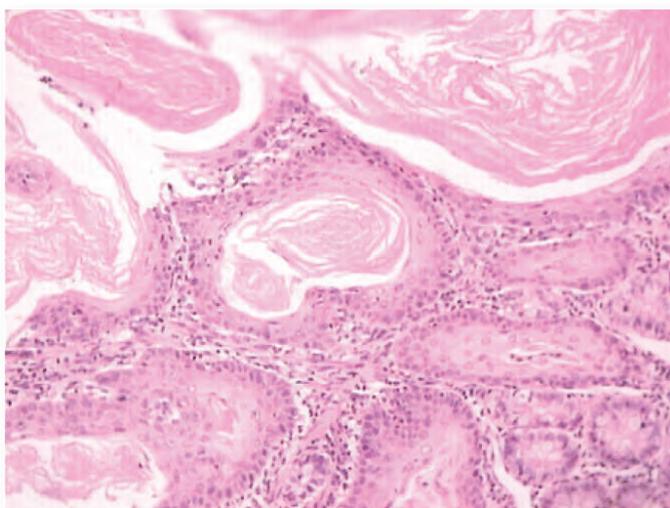


Рис. 19. Эпидермальная киста.