

УДК 616-092:616.33/.329-089.844

СТРУКТУРНЫЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ЖЕЛУДОЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ ЭЗОФАГОПЛАСТИКИ**Непомнящих Л.М., Лапий Г.А., Чикинев Ю.В., Кутепов А.В., Судовых И.Е.***НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, Новосибирск,**e-mail: pathol@soramn.ru*

Проведен анализ структурных изменений искусственного пищевода при патологических состояниях после пластики желудочной трубкой. Показано, что в слизистой оболочке желудочного трансплантата наблюдается полиморфизм структурных перестроек адаптивного и патологического генеза. При гастропатии трансплантата ведущими являются дистрофически-дегенеративные изменения эпителиального компартмента, ассоциированные с полиморфноклеточной инфильтрацией стромы. При стенозах анастомоза доминируют преобразования соединительно-тканых структур: гипертрофия и фиброз мышечной пластинки, периваскулярный склероз, гиперэластоз. Отмечено, что ультраструктурные модификации эпителия отражают высокую секреторную функцию мукоцитов в сочетании с дегенеративными изменениями цитоплазматических органелл и нарушенной секрецией glanduloцитов желез. В популяции гладкомышечных клеток преобладают гипертрофированные лейомиоциты, обнаружены лейомиоциты в состоянии биосинтеза и одиночные дегенеративно измененные клетки. Выявленные патологические феномены интерпретируются в контексте морфологических маркеров болезни искусственного пищевода.

Ключевые слова: эзофагопластика, желудочная трубка, болезнь искусственного пищевода, патоморфология, ультраструктура

STRUCTURAL EQUIVALENTS OF GASTRIC TRANSPLANT PATHOLOGICAL STATES AFTER ESOPHAGOPLASTY**Непомнящих Л.М., Лапий Г.А., Чикинев Ю.В., Кутепов А.В., Судовых И.Е.***Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS, Novosibirsk,**e-mail: pathol@soramn.ru*

Analysis of structural changes of reconstructed esophagus in its pathological states after gastric tube esophagoplasty was performed. Polymorphic structural rearrangements of adaptive and pathologic genesis were observed in gastric transplant mucosa. In transplant gastropathy the leading were dystrophic-destructive changes of epithelial compartment in association with polymorphonuclear leucocyte infiltration of stroma. In anastomotic strictures connective tissue reconstruction dominated: there were hypertrophy and fibrosis of muscularis mucosa, perivascular sclerosis, hyperelastosis. It was revealed that ultrastructural epithelial modifications reproduce high secretory function of mucocytes combined with degenerative changes of cytoplasmic organella and glanduloocytes secretion disturbance. Hypertrophied leiomyocytes prevailed in smooth myocytes population, also leiomyocytes in stage of biosynthesis and rare degenerative cells were found. Revealed pathological phenomena are interpreted in the context of morphological marks of reconstructed esophagus disease.

Keywords: esophagoplasty, gastric tube, reconstructed esophagus disease, pathomorphology, ultrastructure

В настоящее время технологии реконструктивных вмешательств на пищеводе применяются все более активно для коррекции доброкачественной и злокачественной патологии. Создание пищевода с использованием пластического материала желудка может быть выполнено как из всего органа, так и в виде формирования желудочной трубки из большой кривизны с изоперистальтическим или антиперистальтическим ее расположением. Во многих исследованиях показано, что искусственный пищевод, сформированный из изоперистальтической желудочной трубки, обладает наилучшими функциональными свойствами, поэтому данный вид пластики принято считать предпочтительным [6].

Трансплантат с течением времени может подвергаться морфофункциональным преобразованиям, что в существенной мере обусловлено техникой реконструктивного

вмешательства, структурными особенностями органа-донора, нарушением топографии органов пищеварения и нефизиологическими условиями функционирования. Частота развития патологических состояний, представляющих обширную группу болезней искусственного пищевода, колеблется в широких пределах, составляя в среднем 23–26% [5].

Современные успехи в изучении патологических состояний искусственного пищевода связаны с развитием представлений о морфологическом субстрате болезни, что легло в основу создания нозологической классификации [5]. Вместе с тем следует признать, что большинство исследований морфофункционального состояния желудочной трубки выполнены с применением методов макроскопической визуализации [1, 6, 9]. Работы, в которых освещены тканевые и клеточные аспекты реорганизации

трансплантата после эзофагопластики, немногочисленны, разрозненны и отражают многообразие патологических феноменов. Описаны случаи развития в желудочной трубке воспалительных изменений, атрофии, фиброза, язвенных дефектов, редкие наблюдения неоплазий [3, 7, 10].

Структурные механизмы возникновения и развития этих нарушений, которые, в конечном итоге, определяют качество искусственного пищевода, во многом остаются неясными. Наименее изучен характер ультраструктурных модификаций желудочной трубки [4], имеющих принципиальное значение для понимания сущности происходящих перестроек, индуцированных транспозицией трансплантата и действием негативных факторов в новых условиях функционирования. Важным моментом является то, что патологические процессы в реконструированном органе тесно взаимосвязаны с адаптивными реакциями и не могут рассматриваться изолированно. Все это не позволяет обобщить пласт накопленной информации и сформулировать концептуальное представление о морфогенезе патологических состояний искусственного пищевода, созданного из желудочной трубки.

Цель исследования – изучение структурных изменений слизистой оболочки желудочного трансплантата, ассоциированных с патологическими состояниями искусственного пищевода в отдаленный период после пластики.

Материал и методы исследования

Исследовано 46 случаев болезни искусственного пищевода у пациентов, перенесших эзофагопластику по поводу доброкачественных заболеваний пищевода (19 мужчин и 27 женщин в возрасте от 20 до 63 лет). Во всех случаях реконструктивное вмешательство было выполнено в объеме экстирпации пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой. В отдаленный период после эзофагопластики (интервал от 1 месяца до 8 лет) проводился клинико-эндоскопический и патоморфологический мониторинг патологических состояний искусственного пищевода. Биопсийные образцы, полученные из визуально измененных участков желудочного трансплантата и зоны эзофагогастроанастомоза, изучали с помощью комплексного структурного анализа.

Для светооптического исследования биоптаты слизистой оболочки фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина и подвергали общепринятой гистологической обработке. Парафиновые срезы красили гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ван Гизону с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили ШИК-реакцию, для идентификации *H.pylori* использовали окраску по Гимзе. Парафиновые срезы анализировали в универсальном микроскопе Leica DM 4000B (Германия), микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры Leica DFC

320 (Германия) и компьютерной программы Leica QWin.

Для электронной микроскопии фрагменты ткани вначале фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида, приготовленном на буфере Миллонига (pH 7,2–7,4), затем постфиксировали в 1%-м растворе четырехоксида осмия, обрабатывали по стандартной методике и заливали в смесь эпона и аралдита. Полутонкие срезы окрашивали 1%-м раствором азура II и реактивом Шиффа. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе JEM 1400 («Jeol», Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ. Электрограммы получали с помощью цифровой камеры Veleta и программного обеспечения iTEM (фирма «Olympus», Япония, Германия).

Результаты исследования и их обсуждение

Патологические состояния искусственного пищевода, выявленные в отдаленный период после одномоментной эзофагопластики желудочной трубкой, были представлены стенозом эзофагогастроанастомоза (25 наблюдений, 54,3%), гастропатией трансплантата (18 случаев, 39,1%) и демпинг-синдромом (9 случаев, 19,6%). Необходимо отметить, что у некоторых пациентов имело место сочетанное развитие патологических синдромов.

По данным эндоскопического исследования, стеноз эзофагогастроанастомоза выявлен у 60,9% пациентов, степень сужения соустья варьировала от незначительной до выраженной, что сопровождалось рубцовыми изменениями слизистой оболочки в этой зоне. Наблюдались мозаичные эритематозные изменения слизистой оболочки трансплантата (69,6%), реже очаги атрофии (28,3%), в некоторых случаях регистрировался рефлюкс желчи в трансплантат, симптом пилороспазма. Признаки гипотонии, дилатации и деформации желудочной трубки, как правило, не встречались.

При светооптическом анализе биоптатов слизистой оболочки обнаружено значительное распространение атрофически-склеротических изменений различной степени выраженности, выявленное в 76,1% образцов. Отличительными особенностями этих изменений являлась преимущественная редукция железистого слоя на фоне сохранения архитектоники фовеолярных структур, которые оставались глубокими и в некоторых препаратах были штопорообразно извиты. Для соединительно-тканного компартмента характерна гипертрофия мышечной пластинки слизистой оболочки в сочетании с незначительной лимфоцитарной инфильтрацией стромы и нежной коллагенизацией глубоких слоев ткани.

Выстилающий поверхность слизистой оболочки цилиндрический эпителий в большинстве образцов демонстрировал высокую секрецию, в цитоплазматическом матрикс эпителиоцитов концентрировалось множество мукоидных гранул. Гиперсекреция фовеолярного эпителия, по всей видимости, являлась компенсаторной реакцией, направленной на увеличение цитопротективного потенциала слизистой оболочки в условиях реализации желудочным трансплантатом нетипичной пищеварительной функции.

Вместе с тем в части биоптатов обращали на себя внимание дистрофические изменения поверхностного эпителия, наиболее выраженные при гастропатии трансплантата, что проявлялось вакуолизацией и дезорганизацией эпителиоцитов, мелкими локусами повышенной десквамации. В очагах значительной дистрофии была отмечена тенденция к снижению высоты эпителиального пласта, содержание мукоида в клетках уменьшалось.

В образцах из зоны эзофагогастроанастомоза многослойный плоский эпителий пищевода характеризовался тенденцией к гиперплазии с признаками умеренно выраженного акантоза. В случаях анастомозита значительная часть клеток эпителиального пласта подвергалась вакуольной дистрофии, интерцеллюлярные пространства местами были расширены, в них определялись единичные внутриэпителиальные лимфоциты.

При бактериоскопии биоптатов *H. pylori* были найдены в 37,0% случаев. Необходимо подчеркнуть, что контаминация бактериями желудочной трубки реализуется на слизистой оболочке фундального отдела, а не пилорического, чем могут объясняться некоторые структурные особенности эпителия. В частности, нарушения клеточной дифференцировки с трансформацией в кишечную метаплазию или дисплазию при *H. pylori*-статусе не наблюдались. В то же время при длительной персистенции бактерий нарастала степень выраженности дистрофии эпителия, ультраструктура мукоцитов отличалась редукцией микроворсинок апикальной плазмалеммы, уменьшением секреторного компартмента цитоплазмы и гетерогенностью мукоидных гранул.

При анализе патологии фундальных желез трансплантата в 66,7% биопсий обнаружены атрофические изменения различной степени выраженности, что светоптически проявлялось сокращением числа и укорочением секреторных ацинусов, кистозной трансформацией отдельных профилей. Эпителиальную выстилку состав-

ляли дистрофически измененные главные, обкладочные и добавочные клетки, в 42,9% случаев отмечен феномен пилоризации, что выражалось гиперплазией добавочных клеток, мигрирующих в концевые отделы желез и замещающих высокоспециализированные glanduloциты.

Электронно-микроскопически в клеточной популяции железистого эпителия выявлена гетерогенность ультраструктурных модификаций, отражающая особенности внутриклеточной организации и секреторной функции glanduloцитов. При этом отмечено, что добавочные клетки чаще сохраняли отчетливую полярность с базальной локализацией ядер и обилием секреторных гранул в апикальных отделах цитоплазмы, иногда в просветах канальцев цитоплазматической сети определялся хлопьевидный субстрат.

В популяции главных клеток выявлялись glanduloциты с типичной ультраструктурой, характеризующейся умеренным содержанием зимогенных гранул, крупными элементами пластинчатого комплекса, высокой концентрацией цистерн гранулярной цитоплазматической сети. Вместе с тем обращали на себя внимание главные клетки с признаками нарушенной секреции, в цитоплазме которых, несмотря на развитие органеллы биосинтеза, визуализировались одиночные зимогенные гранулы, но встречались секреторные пузырьки мелкозернистого строения, липидные везикулы, полиморфные лизосомы.

Большинство париетальных клеток имели черты функционально незрелых glanduloцитов, что выражалось слабо развитыми элементами внутриклеточного канальца, низкой тубуловезикулярной активностью, в облитерированных просветах дифференцировались осмиофильные ламеллы. В цитоплазматическом матрикс в большом количестве представлены митохондрии с плотным матриксом и немногочисленными трудно различимыми кристами, нередко встречались крупные вакуоли и мультивезикулярные тельца.

Изучение соединительно-тканых структур желудочной трубки показало, что в случаях анастомозита и гастропатии трансплантата возрастала интенсивность клеточной инфильтрации стромы, диффузно распространяющейся в глубь слизистой оболочки, выявлялись очаги отека и неравномерного капиллярного полнокровия. При *H. pylori*-статусе характерна гиперплазия лимфоидных фолликулов, в инфильтрате увеличена примесь воспалительных элементов в сочетании с нерезким трансэпителиальным лейкодиapedезом.

При стенозах эзофагогастроанастомоза обращали на себя внимание значительная гипертрофия и фиброз мышечной пластинки слизистой оболочки, отдельные утолщенные лейомиоциты пронизывали железистый слой ткани. Наблюдались признаки интенсивного коллагенообразования в поверхностных и глубоких слоях собственного слоя и в подслизистой основе, где выявлено разрастание разнокалиберных пучков коллагеновых волокон, явления гиперэластоза и периваскулярного склероза.

Электронно-микроскопически в популяции гладкомышечных клеток превалировали гипертрофированные лейомиоциты, цитоплазма которых равномерно насыщена миофиламентами, содержит большое число полиморфных митохондрий и множество плотных телец вдоль внутренней мембраны цитолеммы. Часть лейомиоцитов характеризовалась редукцией филаментов, при этом были развиты элементы пластинчатого комплекса, визуализировались скопления крупных митохондрий, везикул и вакуолей. Иногда между утолщенными пучками коллагеновых волокон выявлялись отдельные дегенеративно измененные гладкомышечные клетки, отличающиеся уменьшенными размерами, сморщенными очертаниями и осмиофильной плохо структурированной цитоплазмой.

Таким образом, в слизистой оболочке желудочного трансплантата в отдаленный период после эзофагопластики наблюдается полиморфизм структурных перестроек, среди которых можно выделить, прежде всего, адаптивные реакции [3]. К наиболее общим из них относятся гиперсекреция мукоидными клетками поверхностного и фовеолярного эпителия, гипоплазия glanduloцитов желез, осуществляющих кислотно-пептическую секрецию, и гипертрофия лейомиоцитов мышечной пластинки слизистой оболочки.

Патологические состояния желудочной трубки реализуются посредством сложных патогенетических механизмов и характеризуются рядом структурных особенностей. Эпителиальному компартменту слизистой оболочки свойственны дистрофические изменения, наиболее выраженные при гастропатии трансплантата. Ультраструктурные модификации эпителия отражают высокую секреторную функцию мукоцитов в сочетании с дегенеративными изменениями цитоплазматических органелл и нарушенной секрецией glanduloцитов желез. Среди причин возникновения и развития этих изменений важная роль принадлежит желчному рефлюксу и пилороспазму, способствующему пролонгированному контакту эпителия с агрессивными компонентами рефлюксата и

интрапросветного содержимого пищевода [5, 8]. Кроме того, длительная персистенция *H. pylori* в желудочной трубке может индуцировать воспалительно-клеточные реакции и обуславливать депрессию цитопротективных механизмов слизистой оболочки, что также относится к факторам, утяжеляющим течение патологического процесса [1, 3].

При стенозах эзофагогастроанастомоза типичным является выраженная гипертрофия мышечной пластинки слизистой оболочки в сочетании с интенсивным коллагенообразованием, периваскулярным склерозом и гиперэластозом. В популяции гладкомышечных клеток превалируют гипертрофированные лейомиоциты, выявлены лейомиоциты с признаками биосинтеза и одиночные дегенеративно измененные клетки. Эти процессы тесно взаимосвязаны с микроциркуляторными нарушениями и локальной тканевой ишемией [5], что особенно проявляется при функциональном напряжении в зоне анастомоза. Немаловажное значение для желудочного трансплантата имеет регенераторная гипертрофия гладких миоцитов, индуцированная на этапе его формирования и характеризующаяся усиленным разрастанием гладкомышечных и нередко коллагеновых волокон [2].

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что патологические синдромы после эзофагопластики ассоциируются с определенными структурными перестройками слизистой оболочки желудочного трансплантата. Наиболее типичны дистрофия и гиперсекреция поверхностного эпителия, атрофия фундальных желез, реорганизация гладкомышечных компонентов, лимфоплазмоцитарная инфильтрация и склеротические изменения стромы. Клеточные популяции слизистой оболочки трансплантата характеризуются гетерогенностью ультраструктурных модификаций. Ультраструктура эпителия отражает высокую цитопротективную функцию мукоцитов поверхностного слоя, нарушение кислотно-пептической секреции glanduloцитов желез, отмечаются дистрофически-дегенеративные изменения эпителиоцитов. В составе популяции гладкомышечных клеток выявлены гипертрофированные лейомиоциты с малоизмененной ультраструктурой, реже встречаются лейомиоциты с признаками внутриклеточного биосинтеза и редукцией миофиламентов и дегенеративно измененные гладкомышечные волокна.

Структурные модификации слизистой оболочки желудочной трубки представля-

ют сложный комплекс реакций адаптивного и патологического генеза, что может быть обусловлено самим реконструктивным вмешательством и новыми условиями функционирования трансплантата, связанными с действием ряда агрессивных и патогенных факторов. Несмотря на разнообразие патологических феноменов, регистрируемых в биоптатах искусственного пищевода в отдаленный период после реконструктивных вмешательств, при гастропатии желудочной трубки ведущими являются дистрофически-дегенеративные изменения эпителиальных структур слизистой оболочки, а при стенозах эзофагогастроанастомоза доминируют перестройки в соединительно-тканном компартменте трансплантата. Выделенные патологические феномены представляют собой наиболее значимые моменты структурной реорганизации слизистой оболочки желудочного трансплантата, ассоциированные с патологическими состояниями после эзофагопластики, и могут быть интерпретированы как морфологические маркеры болезни искусственного пищевода.

Список литературы

1. Джачвадзе Д.К. Морфофункциональное состояние желудочного трансплантата после операций по поводу рака кардии и пищевода // Вестник хирургии. – 2001. – Т. 160, № 2. – С. 109–112.
2. Кауфман О.Я. Гладкая мышечная ткань // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. – М., 1987. – С. 131–153.
3. Влияние эзофагопластики на структуру слизистой оболочки желудочного трансплантата / Г.А. Лапий, Л.М. Непомнящих, И.Е. Судовых, А.В. Кутепов // Бюл. exper. биол. – 2010. – Т. 149, № 5. – С. 584–588.
4. Ультроструктурный анализ клеточных популяций желудочного трансплантата при пластике пищевода / Г.А. Лапий, Л.М. Непомнящих, И.Е. Судовых, А.В. Кутепов, Р.В. Говорков // Бюл. exper. биол. – 2010. – Т. 150, № 10. – С. 461–466.
5. Болезни искусственного пищевода / А.Ф. Черноусов, Д.В. Ручкин, Ф.А. Черноусов, Д.А. Балалыкин. – М., 2008. – 673 с.
6. Экстирпация пищевода с одномоментной эзофагогастропластикой при его доброкачественных заболеваниях / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, И.В. Беркасова, А.В. Коробейников, А.В. Кутепов // Бюллетень СО РАМН. – 2009. – № 6. – С. 5–9.
7. Hazebroek E.J., Hazebroek F.W., Leibman S., Smith G.S. Late presentation of gastric tube ulcer perforation after oesophageal atresia repair // *Pediatr. Surg. Int.* – 2008. – Vol. 24, № 7. – P. 869–871.
8. Katsoulis I. E., Robotis I., Kouraklis G., Yannopoulos P. Duodenogastric reflux after esophagectomy and gastric pull-up: the effect of the route of reconstruction // *World. J. Surg.* – 2005. – Vol. 29, № 2. – P. 174–181.
9. Kim H. K., Choi Y. H., Shim J. H. et al. Endoscopic evaluation of the quality of the anastomosis after esophagectomy with gastric tube reconstruction // *World. J. Surg.* – 2008. – Vol. 32, № 9. – P. 2010–2014.
10. Shigemitsu K., Naomoto Y., Shirakawa Y., Haisa M., Gunduz M., Tanaka N. Five cases of early gastric cancer in the reconstructed gastric tube after radical resection for esophageal cancer // *Jpn. J. Oncol.* – 2002. – Vol. 32, № 10. – P. 425–429.

Рецензенты:

Любарский М.С., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, зав. отделом клинической лимфологии, зам. директора по научной и лечебной работе НИИ клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Волков А.М., д.м.н., зав. лабораторией патоморфологии и электронной микроскопии Новосибирского НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина Минздравсоцразвития России, г. Новосибирск.