

УДК 616.345-089.843:616.329-089.844-092

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ИСКУССТВЕННОГО ПИЩЕВОДА

Лапий Г.А., Непомнящих Л.М., Чикинев Ю.В., Говорков Р.В., Судовых И.Е.

*НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, Новосибирск,*

*e-mail: pathol@soram.ru*

Изучены особенности структурной реорганизации искусственного пищевода, сформированного из толстой кишки, при патологических состояниях в отдаленном периоде после пластики. Установлено, что в процессе функционирования колонотрансплантата в слизистой оболочке реализуется сложный комплекс реакций адаптивного и патологического генеза. При стенозах эзофагоколоноанастомоза в биоптатах обнаружены очаговые склеротические изменения слизистой оболочки, слабо выраженная дистрофия эпителия, гиперплазия и гиперсекреция бокаловидных клеток. При колонопатии трансплантата характерны значительная дистрофия и пролиферация эпителия в сочетании с обильной полиморфноклеточной инфильтрацией собственного слоя. При деформации искусственного пищевода отмечено прогрессирование дистрофически-атрофических и склеротических изменений слизистой оболочки. В популяции эпителиальных клеток колонотрансплантата преобладают бокаловидные клетки с ультраструктурными признаками высокой секреторной функции, встречаются олигомукозные и, реже, низкодифференцированные клетки, обнаружены колоноциты с признаками альтерации и дегенеративными изменениями цитоплазматических органелл.

**Ключевые слова:** эзофагопластика, колонотрансплантат, болезнь искусственного пищевода, патоморфология, ультраструктура

## MORPHOLOGICAL REORGANIZATION OF THE COLON TRANSPLANT UNDER PATHOLOGICAL CONDITIONS IN THE ESOPHAGEAL SUBSTITUTE

Lapii G.A., Nepomnyashchikh L.M., Chikinev Y.V., Govorkov R.V., Sudovykh I.E.

*Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS, Novosibirsk,*

*e-mail: pathol@soram.ru*

The features of the restructuring of artificial esophagus formed from the colon under pathological conditions after the prolonged postoperative time period were investigated. It was found that during the colon graft functioning a complex set of adaptive and pathological responses occurs in mucosa. An observation of biopsy samples from transplant patients with esophagogastric anastomotic stenosis revealed focal sclerotic changes of the mucous membranes, mild epithelial dystrophy, both hyperplasia and hypersecretion of goblet cells. The colonopathy graft is characterized by significant degeneration and proliferation of the epithelium combined with abundant polymorphocellular infiltration of lamina propria. In cases of esophageal substitute deformation the progression of dystrophic-atrophic and sclerotic changes in the mucous membranes is noted. The epithelial cell population of colon transplant consists predominantly of goblet cells showing ultrastructural signs of high secretory function, there are oligomucous and occasional poorly differentiated cells, as well as colonocytes with signs of alteration and degenerative changes of cytoplasmic organelles.

**Keywords:** esophagoplasty, colon transplant, esophageal substitute disease, pathomorphology, ultrastructure

Активное применение реконструктивных технологий при коррекции доброкачественных заболеваний пищевода диктует необходимость углубленного исследования проблемы отдаленных последствий эзофагопластики. Современным принципам реконструктивной хирургии пищевода соответствует одномоментная эзофагопластика, в качестве основных органов-доноров используются желудок и толстая кишка. При послеожоговых рубцовых стриктурах пищевода в случаях значительного повреждения и рубцовой деформации желудочной стенки операцией выбора является эзофагоколонопластика [1, 5, 7].

Возможность успешного применения колонотрансплантатов для замещения пораженного пищевода обеспечивает выраженный магистральный тип кровоснабжения, устойчивость тканевых компонентов к действию гипоксии и агрессивных факто-

ров желудочного секрета, незначительное влияние на процессы пищеварения при выключении продленных сегментов толстой кишки. В качестве пластического материала могут использоваться как правые, так и левые отделы толстой кишки. Многие авторы отдают предпочтение формированию трансплантата из левого фланга ободочной кишки, аргументируя свой выбор особенностями ее структурных параметров (достаточной длиной при небольшом диаметре) и сохранением устойчивого кровоснабжения после мобилизации протяженных сегментов, что позволяет выполнять различные виды реконструктивных вмешательств: шунтирующую, субтотальную или тотальную эзофагопластику [5].

В отдаленном послеоперационном периоде существует риск развития патологических состояний искусственного пищевода, которые длительное время клас-

сифицировали как органические и функциональные. Развитие представлений о морфологическом субстрате патологии стимулировало исследования в этом направлении, что привело к созданию современной нозологической классификации болезни искусственного пищевода [4]. Вместе с тем до настоящего времени отсутствует системный подход в изучении механизмов структурной реорганизации трансплантатов после различных видов пластик, сведения о которых фрагментарны и представлены в разрозненных публикациях.

Работы, в которых анализируются морфологические изменения искусственного пищевода из толстой кишки, свидетельствуют о наличии потенциала реализации в колонотрансплантате широкого спектра патологических феноменов, от минимальной воспалительной реакции до образования язв, развития фиброза и возможности неопластической трансформации [2, 3, 8, 9]. Интегральный структурный анализ позволяет выявить закономерности морфологических изменений трансплантата и установить ключевые звенья патоморфогенеза болезни искусственного пищевода, сформированного из толстой кишки.

**Цель исследования** – изучить структурные модификации трансплантата толстой кишки при патологических состояниях искусственного пищевода в отдаленном периоде после пластики, выполненной по поводу доброкачественных заболеваний пищевода.

#### **Материал и методы исследования**

Исследовано 36 мужчин и 21 женщина в возрасте от 18 до 73 лет, перенесших эзофагопластику толстой кишкой в связи с рубцовыми стриктурами пищевода после химического ожога, у которых впоследствии развилась болезнь искусственного пищевода. Большинству пациентов выполнялась одномоментная шунтирующая эзофагопластика левой половиной ободочной кишки с расположением трансплантата в переднем средостении, в 4 случаях была проведена экстирпация пищевода и колонопластика с расположением трансплантата в заднем средостении в ложе удаленного пищевода. В отдаленном послеоперационном периоде проводился клинико-морфологический мониторинг патологических состояний искусственного пищевода, сроки наблюдения варьировались от 1 месяца до 11 лет, в 1 случае давность пластики составила около 26 лет и в 3 случаях превышала 40 лет. При выполнении эндоскопического исследования искусственного пищевода брались биоптаты слизистой оболочки из измененных участков трансплантата, зоны эзофагоколоноанастомоза и колоногастроанастомоза.

Для световой микроскопии 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. Парафиновые срезы исследовали в универсальном микроскопе Leica DM 4000B (Германия), для получения микрофотографий использовали цифровую фотокамеру Leica DFC 320 (Германия) и компьютерную программу Leica QWin.

Предназначенные для электронной микроскопии фрагменты ткани фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида, затем постфиксировали в 1%-м растворе четырехоксида осмия, обрабатывали по стандартной методике и заливали в смесь эпона и аралдита. Полутоновые срезы окрашивали капельным способом 1%-м раствором азура II. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1400 («Jeol», Япония). Электронограммы получали с помощью цифровой камеры Veleta и программного обеспечения iTEM (фирма «Olympus», Япония, Германия).

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

По данным клинико-рентгенологического и эндоскопического мониторинга среди патологических состояний искусственного пищевода, сформированного из толстой кишки, доминировали стенозы эзофагоколоноанастомоза (26 наблюдений, 45,6%), намного реже встречались стенозы дистального анастомоза (5 случаев, 8,8%). У 12 пациентов выявили признаки эритематозной колонопатии трансплантата (21,0%), в 4 случаях обнаружили язвы колоногастроанастомоза (7,0%). Тяжелым осложнением колонопластики являлась деформация колонотрансплантата, выявленная в 10 случаях (17,5%) с наиболее длительными сроками функционирования искусственного пищевода. В 9 наблюдениях регистрировались клинические проявления демпинг-синдрома. У некоторых пациентов наблюдалось сочетанное развитие патологических состояний искусственного пищевода.

При эндоскопическом исследовании рубцовые стенозы эзофагоколоноанастомоза I–II степени выявили в 52,4% случаев, III степени – в 38,1 и в 9,5% имела место IV степень стеноза. Трансплантат толстой кишки в большинстве наблюдений сохранял гаустральный рельеф поверхности, иногда выявлялись участки сглаженности складок и расширений, наблюдались очаги разрыхления и гиперемии слизистой оболочки, стертость сосудистого рисунка, в ряде случаев в просвете трансплантата определялось присутствие желчи. В 10 наблюдениях верифицировали функционально значимую деформацию трансплантата с девиацией избыточной петли, формированием дополнительных изгибов, задержкой в них пищевых остатков. У 4 пациентов при эзофагоскопии были обнаружены язвенные дефекты, локализующиеся в зоне колоно-

гастроанастомоза или наданастомозном сегменте трансплантата, у одного из них в динамике наблюдения выявили эрозии и рубцовую деформацию двенадцатиперстной кишки.

Светомикроскопическое исследование биоптатов показало, что слизистая оболочка трансплантата толстой кишки в большинстве наблюдений сохраняла типичную микроархитектонику, построенную из многочисленных либеркюновых крипт. Характерными были явления адаптивной перестройки эпителия, что выражалось тенденцией к укрупнению и более компактному распределению крипт, признаками гиперплазии и гиперсекреции бокаловидных клеток. В поверхностном слое эпителия и выстилке либеркюновых крипт преобладали крупные экзокриноциты, местами они приобретали псевдомногорядность, располагались несколько хаотично, число столбчатых колоноцитов заметно сокращалось.

При стенозах эзофагоколоноанастомоза в биоптатах регистрировались очаговые слабо выраженные дистрофические изменения толстокишечного эпителия, образованного высокодифференцированными бокаловидными клетками с обильной ШИК-позитивной цитоплазмой. Камбиальные зоны эпителия четко ограничивались донными отделами крипт, где выявлялись недифференцированные клетки, изредка визуализировались митозы. Склеротическая реакция слизистой оболочки колонотрансплантата проявлялась незначительно, преимущественно в глубоких участках ткани. В образцах из зоны эзофагоколоноанастомоза выявлялись очаги разрастания молодой волокнистой соединительной ткани, что ассоциировалось с пролиферацией кровеносных капилляров (иногда они имели утолщенные стенки) и косвенно указывало на ишемический компонент развития фиброза.

При колонопатии трансплантата обращали на себя внимание диффузные дистрофические изменения эпителиального компартмента слизистой оболочки, местами отмечалась повышенная десквамация клеток. Высота колоноцитов на протяжении эпителиального пласта колебалась, цитоплазма некоторых клеток была вакуолизирована, с неравномерным содержанием секрета, ядра смещены к апикальному полюсу, иногда располагались на разном уровне. В двух случаях обнаружили признаки слабой дисплазии эпителия. Нередко наблюдалась элонгация камбиальных зон эпителия, заполненных многочисленными недифференцированными клетками. Увеличивалось число фигур митотического деления, в клеточной популяции возраста-

ло количество молодых форм колоноцитов. При этом в верхних сегментах либеркюновых крипт между зрелыми бокаловидными клетками выявлялись непольностью дифференцированные экзокриноциты, что свидетельствовало о несбалансированности процессов пролиферации и дифференцировки эпителия.

В строме при явлениях колонопатии распространялась диффузная лимфоплазмочитарная инфильтрация, в составе которой часто визуализировали примесь полинуклеарных лейкоцитов, выявлялись очаги интерстициального отека и капиллярного полнокровия. Склеротические изменения были менее выражены, чем в случаях стеноза эзофагоанастомоза, и в основном регистрировались у пациентов пожилого возраста, что могло быть обусловлено инволютивными изменениями слизистой оболочки колонотрансплантата.

Наиболее значительные деструктивные изменения слизистой оболочки регистрировались при эрозивно-язвенных повреждениях искусственного пищевода. В стадию обострения в биоптатах из дна язвы визуализировался некротический детрит, обильно пропитанный лейкоцитами. В периульцерозных участках выявлялись фрагменты грануляций, локусы регенерирующего эпителия, чередующиеся с очагами дистрофии и некробиоза клеток. Либеркюновые крипты были несколько деформированы, собственная пластинка резко полнокровна, отечна, выявлялась диффузная полиморфноклеточная инфильтрация.

Вне зоны ульцерации прослеживался определенный вектор структурных изменений с преобладанием патологических реакций в дистальных участках трансплантата по сравнению с верхними сегментами, где они характеризовались схожими модификациями, но значительно меньшей интенсивности. Предполагается, что в ульцерогенезе искусственного пищевода существенная роль принадлежит длительному контакту слизистой оболочки колонотрансплантата с агрессивными компонентами желудочно-кишечного рефлюксата [2, 4], действие которых может усиливаться на фоне недостаточности цитопротективного потенциала эпителия и локального дефицита микроциркуляции.

В случаях выраженной деформации искусственного пищевода слизистая оболочка была неравномерно истончена, чаще отмечали признаки дистрофически-атрофических изменений толстокишечного эпителия, что ассоциировалось с интенсификацией клеточной пролиферации и элонгацией камбиальных зон. На поверхности некото-

рых образцов выявлялись следы микробного ландшафта, нарастала интенсивность полиморфноклеточной инфильтрации собственной пластинки, очаговые расстройства микроциркуляции, что отчасти объясняется нарушением пассажа пищевых масс по колонотрансплантату, их длительной задержкой и возможным ирритативным воздействием на слизистую оболочку.

Важной особенностью биоптатов при деформациях трансплантата являлась склеротическая реорганизация стромального компартмента, что выражалось уплотнением интерстиция с разрастанием тонких пучков коллагеновых волокон, склеротическими изменениями мышечной пластинки, фиброзом подслизистого слоя. Повышенная коллагенизация слизистой оболочки в этих случаях может быть инициирована длительными функциональными нагрузками, выполняемыми трансплантатом в антифизиологических условиях, а с другой стороны, обусловлена прогрессированием инволютивного процесса в стенке искусственного пищевода и фактором ишемии, особенно у лиц пожилого возраста.

При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов колонотрансплантата обнаружили гетерогенность ультраструктурной организации толстокишечного эпителия. Основу клеточной популяции составляли крупные бокаловидные клетки с признаками высокой секреторной функции. Цитоплазма экзокриноцитов была растянута многочисленными электронно-прозрачными глобулами слизи, сливающимися в конгломераты. Ядра уплощенной формы с узкой полоской периферического гетерохроматина отнесены к базальному полюсу. В свободном от секреторных глобул цитоплазматическом матриксе находили фрагменты гиперплазированного пластинчатого комплекса, отдельные профили гранулярной цитоплазматической сети, небольшие митохондрии с короткими кристами. Местами вследствие отека наблюдалась незначительная дилатация интерцеллюлярных пространств, базальная мембрана сохраняла свою непрерывность на всех участках.

В камбиальных зонах эпителия визуализировались низкодифференцированные клетки, для ультраструктуры которых характерно наличие крупных округлых ядер с петлистыми ядрышками. В цитоплазматическом компартменте представлено большое число митохондрий округлой и вытянутой формы, которые часто были окружены цистернами гранулярной цитоплазматической сети, дифференцировалось множество свободных рибосом и полисом, обращали

на себя внимание небольшие скопления мелких вакуолей.

При колонопатии трансплантата клеточные популяции в функциональных зонах либеркюновых крипт содержали большое число олигомукозных клеток. Внутриклеточная организация их отличалась наличием одиночных электронно-прозрачных глобул слизи, крупными элементами гиперплазированного пластинчатого комплекса, хорошо развитыми цистернами цитоплазматической сети, мембраны которых были усеяны рибосомами.

Вместе с тем в составе эпителия выявлялись колоноциты с признаками альтерации, что выражалось полиморфизмом слизистых глобул с оптически плотными включениями, расширением перинуклеарных пространств и повышенной инвагинацией нуклеолеммы, набуханием митохондрий, вакуолизацией цитоплазматической сети, парциальным лизисом цитоплазмы. Апикальная клеточная поверхность была частично деформирована.

В очагах атрофии слизистой оболочки колоноциты приобретали кубическую форму, количество слизистых глобул в цитоплазме уменьшалось, изредка возле них просматривались лизосомы. Клеточные ядра с повышенным содержанием гетерохроматина локализовались периферически, цитоплазматический матрикс уплотнялся, в нем плохо дифференцировались органеллы биосинтеза. Межклеточные контакты типа интердигитаций подвергались локальной деструкции, вследствие чего латеральные отростки плазмолеммы свободно выступали в интерцеллюлярные пространства. Местами прослеживалась повышенная извитость базальной клеточной мембраны, выявлялись очаги ее разрыхления.

Таким образом, трансплантат толстой кишки в отдаленном периоде после эзофагопластики подвергается структурной реорганизации, что может ассоциироваться с различными патологическими состояниями искусственного пищевода. Возникновение и развитие этих изменений обусловлено, в первую очередь, непосредственно реконструктивным вмешательством, связанным с формированием и мобилизацией трансплантата и новыми условиями его функционирования, что ведет к реализации приспособительных реакций слизистой оболочки [3, 10]. Наиболее характерным признаком адаптивной перестройки толстокишечного эпителия являются гиперплазия и гиперсекреция бокаловидных клеток, обеспечивающих высокий уровень защитных свойств слизистой оболочки.

Патологические процессы в искусственном пищеводе могут быть индуци-

рованы многими причинами, ведущими из которых являются ишемический фактор, действие агрессивных внутрипросветных компонентов, включая желудочный рефлюксат, деформационный потенциал колонотрансплантата и дестабилизацию эффективного клиренса [4, 6]. Действие этих обстоятельств по отдельности и в комплексе может вести к прогрессирующей дистрофическим изменениям эпителия, нарушениям процессов клеточного обновления, расстройствам микроциркуляции, усилению полиморфноклеточной инфильтрации, а впоследствии к очаговым деструктивным изменениям и форсированию склеротической реорганизации трансплантата. Ультраструктурные модификации эпителиального компартмента в зависимости от ведущего патологического синдрома отражают интенсификацию секреторного потенциала бокаловидных клеток, альтерацию внутриклеточной организации и дегенеративные изменения цитоплазматических органелл колоноцитов.

#### Заключение

Результаты комплексного патоморфологического исследования показали, что патологические состояния искусственно пищевода, сформированного из толстой кишки, ассоциируются с различными структурными модификациями слизистой оболочки трансплантата. При стенозах эзофагоколоноанастомоза выявлены очаговые склеротические изменения слизистой оболочки, эпителий характеризуется признаками слабой дистрофии и гиперсекрецией слизи. При колонопатии трансплантата обнаружены выраженные дистрофические изменения поверхностного эпителия и либеркюновых крипт в сочетании с интенсификацией клеточной пролиферации, очагами полнокровия и обильной полиморфноклеточной инфильтрацией собственной пластинки. При деформации искусственного пищевода отмечены прогрессирующее дистрофически-атрофических изменений эпителия и склеротическая реорганизация стромального компартмента слизистой оболочки. В популяции колоноцитов преобладают бокаловидные клетки с ультраструктурными признаками высокой секреторной функции, встречаются олигомукозные и, реже, низкодифференцированные клетки, обнаружены эпителиоциты с признаками альтерации и дегенеративными изменениями цитоплазматических ор-

ганелл. Общепатологические феномены, регистрируемые в биоптатах слизистой оболочки колонотрансплантата в отдаленном периоде после эзофагопластики, интерпретируются в контексте представлений о структурных маркерах болезни искусственного пищевода.

#### Список литературы

1. Верещако Р.И. Внутригрудная эзофагопластика при рубцовом стенозе пищевода // Украинский медицинский часопис. – 2008. – № 3(65)-V/VI. – С. 106–110.
2. Гюльмамедов П.Ф. Пептические заболевания искусственного пищевода и меры их профилактики // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 1999. – Т. 8, № 1. – С. 90–93.
3. Структурные модификации трансплантата толстой кишки при пластике пищевода / Г.А. Лапий, Ю.В. Чикинев, И.Е. Судовых, Р.В. Говорков // Бюл. exper. биол. – 2008. – Т. 146. № 10. – С. 461–466.
4. Болезни искусственного пищевода / А.Ф. Черноусов, Д.В. Ручкин, Ф.А. Черноусов, Д.А. Балалыкин. – М., 2008. – 673 с.
5. Эзофагоколонопластика при рубцовых послеожоговых стриктурах пищевода / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, И.В. Беркасова, А.В. Коробейников, Р.В. Говорков // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2009. – Т. 139, № 5. – С. 103–106.
6. Observation on the long-term complications after esophageal replacement with colon / B.C. Cheng, J. Xia, X.P. Liu et al. // Zhonghua. Wai. Ke. Za. Zhi. – 2007. – Vol. 45, №2. – P. 118–120.
7. Colonic interposition for esophageal replacement after caustic ingestion / M. Chirica, C. de Chaisemartin, N. Munoz-Bongrand et al. // J.Chir. (Paris). – 2009. – Vol. 146, №3. – P. 317–319.
8. A case of more abundant and dysplastic adenomas in the interposed colon than in the native colon / H.J. Hwang, K.H. Song, Y.H. Youn et al. // Yonsei. Med. J. – 2007. – Vol. 48, №6. – P. 1075–1078.
9. Jeyasingham K., Lerut T., Belsey R.H. Functional and mechanical sequelae of colon interposition for benign oesophageal disease // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 1999. – Vol. 15, № 3. – P. 331–332.
10. Late complications of colo-esophagoplasty and long-term features of adaptation / L. Kotsis, Z. Krisar, K. Orban, A. Csekeo // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2002. – Vol. 21, №1. – P. 79–83.

#### Рецензенты:

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

Поляков Л.М., д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской биотехнологии и зам. директора по научной работе НИИ биохимии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 30.05.2011.